

U N I V E R S I T E D E P I C A R D I E
FACULTE MIXTE de MEDECINE d'AMIENS

ANNEE 1974

THESE N°

N° 20

C O N T R I B U T I O N
A L ' E T U D E D E S C A R C I N O I D E S
D U T U B E D I G E S T I F

A PROPOS DE SIX CAS OBSERVES DANS UN SERVICE DE
CHIRURGIE GENERALE

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
PRESENTEE et SOUTENUE PUBLIQUEMENT
LE 31 MAI 1974

PAR

(Etienne) ODIMBA BWANA-FWAMBA-KOSHE
République du Zaïre

Président du Jury : M. Le Professeur R. STOPPA
Juges : M. Le Professeur P. BERNASCONI
M. Le Professeur P. HARICHAUX
Mlle le Professeur J. ORFILA
M. Le Professeur Agrégé J. BAILLET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551517_0001

Doyen Honoraire :

M. PERDU Gérard

Prof. Titulaire d'Anatomie

Doyen ou Directeur de l'U.E.R.

M. BERNASCONI Paul

Prof. Titulaire de Pathologie Interne

Assesseur de l'U.E.R. :

M. STOPPA René

Prof. Titulaire de Clinique Chirurgicale

Professeurs Titulaires (Autres)

MM. : GALIBERT Pierre (Neurochirurgie)

: HARICHAUX Pierre (Physiologie)

: LORRIAUX Alfred (Clinique Médicale)

: ODIER Marc (Physique)

Mlle: ORFILA Jeanne (Bactériologie, Virologie,
Immunologie Générale)

MM. : PLAQUET Roger (Chimie Biologique)

: SMADJA André (Anatomie Pathologique)

: VITSE Michel (Clinique Obstétricale)

Professeurs à titre personnel, Professeurs sans Chaire

M. : DESMET Gérard (Biochimie)

Mme : GODEFROY VENDEVILLE Yvette (Anatomie Pathologique)

MM. : LAUDE Maurice (Anatomie)

: LEVI-VALENSI Pierre (Pneumo-phtysiologie)

: MESSERSCHMITT Jacques (Hématologie)

: MIZON Jean-Pierre (Thérapeutique)

: QUICHAUX Jean (Médecine Générale)

Professeurs Agrégés, Maîtres de Conférences Agrégés,
Chargés de Cours (°)

MM. : ABOURACHID Henri
: BAILLET Jean
: BLANCHARD Jacques (°)
: BOULANGER Jean-Charles
: DANIEL Philippe
: DELAHOUSSE Jacques
: DELCOUR Jacques
: DELOBEL Jacques
: DURON BERNARD
: FOURNIER Paul
: FROMONT Jacques (°)
: GENTIT Francis
: GRUNEWALD Pierre
: HETROY Michel (°)
: LE BOZEC Roger (°)
: LESBRE Jean-Philippe
: MARTIN Jean-Charles (°)
: MILHAUD Alain
: OSSART Michel
: PIETRI Jacques
: PUISSAN Charles
Mmes : SCHAUB (°)
: VENDRELY Colette
M. : VIVES Pierre

Maîtres de Conférences Associés, Chefs de Travaux ou Faisant Fonction,
Chefs de Cliniques, Assistants des Hôpitaux, Attachés des Hôpitaux,
Assistants et Attachés de Faculté, Assistants des Sciences Fondamentales

M. : ABULKER Charles
Mlle : BERNARD Françoise
M. : BOUCHEZ Yvon
Mlle : BOVE ARDUIN Nicole
MM. : DENOEU Jean-Paul
: DUBOISSET Michel
: DUBREUIL Alain
: DUFERMONT Hubert
: EB François

Mme : FAILLE Nicole
 M. : PREVILLE Michel
 Mme : CONTIER Marie-France
 Mlle : MENON Ghislaine
 MM. : HENRY Xavier
 : HOANG NGOC Minh
 Mme : LAURENS-CARBALLET Geneviève
 M. : LAURRAY Guy
 Mlle : LEDEME Nelly
 MM. : LEFLON Paul
 : LIENARD Jacques
 : MARIOT Daniel
 : MASSY Etienne
 : MONCHAUX Gérard
 : NEMITZ Bernard
 Mlle: OBRY Evelyne
 M.: POISSONNIER Philippe
 Mlle : POULAIN Chantal
 MM. : QUIRET Jean-Claude
 : RISBOURG Bernard
 : ROGER Jean-Claude
 : SCHAEPELYNCK Jean
 : VAN POPERINGHE M.
 Mme : VINCENT Odile

" Avec toutes nos excuses pour toute erreur ou omission "

A MON PERE, IN MEMORIAM

Son meilleur souhait pour moi, a toujours été la poursuite des Etudes et, jusqu'à son dernier jour, il ne s'est épargné aucune privation, aucun sacrifice pour en rendre possibles les conditions matérielles .

Sa vie me fut, outre cet exemple de Générosité, un modèle de Travail et de Persévérance .

Ma satisfaction eût été plus grande, plus entière de le voir ce soir dans cette Salle et partager avec lui la joie que procure cette fin d'Etudes .

Les Lois du Destin étant au-dessus de nos désirs, je me contenterai de lui didier en priorité ce modeste travail, en guise de reconnaissance .

A MA MERE

Je ne la remercierai jamais assez de tout ce qu'elle a fait et continue à faire pour moi, tant l'Amour maternel et l'Affection sont des choses sans contre partie .

Et, parce que sa seule joie c'est la fierté d'être mère, je me suis efforcé d'arriver au bout de ce long cycle médical, pour qu'elle se sente un peu plus fière de son fils .

A MA FAMILLE TOUTE ENTIERE

Je connais son espoir : celui de me voir terminer pour avoir un Tuteur.

Dans la mesure du possible, je ne manquerai pas à mon devoir de répondre à vos besoins, espérant ainsi rester digne de votre estime .

A MA FEMME

Sa collaboration et sa compréhension m'ont été si précieuses tout au long de ces Etudes .

L'aboutissement de ce combat commun est un résultat, un fruit dont notre Union peut s'enorgueillir .

A MES ENFANTS

Avec toute mon affection, mes souhaits de les voir grandir, animés du désir de travail, de l'ordre et de dignité .

A notre Président de Thèse

Monsieur le Docteur R: STOPPA
Professeur titulaire de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux, Chef de Service
Croix de Guerre (1939-1945)
Chevalier des Palmes Académiques

Nous avons bénéficié de votre enseignement à la
Faculté et aux lits des Malades .

La qualité de celui-ci et vos valeurs humaines ont fait que
nous nous sommes retourné vers vous, vous demander de nous
fournir le sujet de Thèse et d'en présider le Jury .

Ce que, malgré vos multiples occupations, vous avez accepté,
en nous proposant des éléments de travail valables et en nous
aidant tout au long de la rédaction .

Nous vous sommes extrêmement obligé et vous prions
de trouver dans cette Thèse, une modeste expression de votre
savoir-faire .

A MA CHERE PATRIE

En nous offrant le privilège d'entreprendre toutes nos Etudes Médicales dans un Pays comme la France, Vous ne nous avez pas seulement permis de poursuivre celles-ci dans des cadres scientifiques hautement valables, Vous nous avez offert en même temps l'occasion de connaître de plus près la vie d'une Nation, d'une autre civilisation . Ce qui est très souhaitable pour la formation de l'Homme .

Nous Vous en sommes donc doublement reconnaissant, d'autant plus que le Pays choisi n'a pas déçu nos espoirs .

Votre souhait est de nous voir mettre au service des Citoyens le fruit des connaissances ainsi acquises pour ceux-ci souffrent un peu moins, aient un peu plus de santé, un peu plus de bonheur, afin que des sacrifices consentis à notre formation ne s'avèrent vains .

Nous essayerons chaque jour de répondre à ce désir, pour mériter la dignité de cette immense Population qui espère en nous .

A notre Juge

Monsieur le Docteur P. BERNASCONI
Professeur titulaire de Pathologie Interne
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques

Vos nombreuses Charges administratives, professorales et hospitalières ne vous ont pas empêché de venir juger cette Thèse .

Nous vous remercions de cet honneur, autant que de l'enseignement théorique et pratique de grande valeur que nous tenons de Vous .

A notre Juge

Monsieur le Docteur P. HARIOTIAUA
Professeur titulaire de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier des Palmes Académiques

C'est dans votre Service que nous avons effectué
notre premier stage hospitalier , au cours duquel vous guidiez nos premiers pas dans la pratique médicale, complétant ainsi nos cours de Faculté .

Vous acceptez de siéger parmi les Juges de notre travail . Ceci nous oblige .
Que le choix d'un sujet où la Physiologie et la Pharmacodynamie occupent une place importante soit notre humble hommage à votre enseignement .

A notre Juge

Mademoiselle le Docteur J. ORFILA
Professeur titulaire de Bactériologie, de Virologie et
Immunologie Générale . Chef de Service
Officier des Palmes Académiques

Nous vous remercions pour la gentillesse dont vous
entourez chacune de nos visites à votre Bureau, pour vos exposés
précis et ordonnés à l'Amphithéâtre, pour le stage pratique effec-
tué dans votre Service ; mais aussi pour vos charges à la Commission
des Etudiants Etrangers .

A notre Juge

Monsieur le Docteur J. LAILLET
Maître de Conférences Agrégé de Physiopathologie et de
Médecine Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

Vous avez accepté avec spontanéité de siéger parmi les
Juges de cette Thèse . Nous en gardons un souvenir vivant . Par
ailleurs, vos cours détaillés et complets, nous ont servi souvent
de plan de travail . Vos qualifications en Physiopathologie et en
Médecine Expérimentale, seront d'un appoint valable au sujet de
notre Thèse et nous vous en remercions .

A tous nos Maîtres et anciens Maîtres du Centre Hospitalo-Universitaire
et Régional d'Amiens

A tous nos Chefs de Services du Centre Hospitalier de Senlis, qui se sont
occupés de notre Stage Interné et s'occupent encore de notre formation
pratique :

Monsieur le Docteur P. ROUGE

Monsieur le Docteur R. STIHART

Monsieur le Docteur J.E. RAZAFINDRALBOA

A tous nos Collègues et Amis Internes à l'Hôpital de Senlis

A tous nos Collègues de Faculté

A tous nos Amis

A tous ceux qui directement ou indirectement nous ont témoigné de
leur sympathie sous toutes ses formes .

Au Centre des Oeuvres Universitaires et Scolaires et en particulier
au Personnel et au Délégué de l'O.C.A.U. à Amiens, M. Smetz .

Au Service Social des Etudiants à Amiens et en particulier à Mme
Bruillon .

A LA TERRE PICARDE ET A SES HABITANTS , dont l'hospitalité nous
a rendu le séjour agréable .

I.

I N T R O D U C T I O N

[illegible]

I N T R O D U C T I O N

Les Carcinoïdes digestifs sont des proliférations tumorales développées à partir des cellules entéro-chromaffines de l'épithélium digestif, appelées aussi cellules argenttaffines ou cellules de KULTCHITZKY-MASSON.

Cette entité cellulaire particulière est disséminée à tout le tractus gastro-intestinal, depuis l'oesophage sous-diaphragmatique jusqu'à la marge anale, occupant les cryptes épithéliales au milieu des glandes de LIEBERKUHN. Les tumeurs qui en dérivent peuvent donc se rencontrer en une région quelconque de ce tube digestif, mais leur lieu d'élection se situe à la jonction iléo-coeco-appendiculaire dont elles représentent jusqu'à 40 p. 100 des affections tumorales.

Si leur fréquence reste réduite relativement aux autres néoplasmes gastro-intestinaux (1 p. 100 environ), l'intérêt qui leur est accordé en pathologie croît sans cesse, tant les idées et les connaissances à leur propos sont perpétuellement mouvantes.

La première description en a été faite par LUBARSCH à la fin du siècle dernier sous le terme de "petits carcinomes". Mais l'ère véritable des tumeurs carcinoïdes digestives ne débute que vers le milieu du vingtième siècle. De nombreuses observations cliniques avec découverte anatomo-pathologique ou autopsique de la tumeur, des études histologiques de la cellule de KULTCHITZKY-MASSON et celles des carcinoïdes, enfin des travaux biologiques des sécrétions tumorales vont jeter les jalons des trois aspects essentiels de cette affection, lesquels vont connaître une évolution parallèle.

Sur le plan nosologique il est décrit un syndrome carcinoïdien qui regroupe l'ensemble de désordres généraux cliniques et biologiques

liés à l'état fonctionnel de la tumeur (et de ses métastases éventuelles) : ainsi se trouve enrichi le tableau clinique fait au départ des manifestations impersonnelles, communes à toutes les tumeurs, fonction de la taille et du siège de celles-ci.

Les troubles fonctionnels généraux du syndrome carcinoïdien et les accidents mécaniques loco-régionaux et atypiques de la tumeur constituent la carcinoïdose.

Le deuxième aspect concerne l'évolution donc le pronostic de ces tumeurs. Cette évolution classiquement très longue leur a valu le nom de carcinoïde par OBERNDORFER qui voulait ainsi consacrer cette pseudo-bénignité. Mais la découverte des métastases (surtout hépatiques) ayant même caractère sécrétoire et la constatation d'issue fatale à brève échéance dans certains cas vinrent à faire considérer les tumeurs carcinoïdes comme des tumeurs à potentialité maligne.

Parallèlement progressèrent les notions de physiopathologie et d'étiopathogénie qui conditionnent les divers courants thérapeutiques. Cette évolution a été marquée par la découverte d'un excès de sérotonine dans le sang et de son produit de dégradation dans les urines, chez des malades atteints de carcinoïdose.

D'autres substances sont soupçonnées dans cette pathogénie selon des travaux récents : histamine, substances peptidiques du groupe de plasmakinines : bradykinine et dérivés.

Etant donné l'intérêt que revêt le sujet et malgré sa complexité, nous nous sommes efforcés de reconsidérer l'actualité de ses différents aspects, à la lumière de 6 cas observés dans le Service de Chirurgie Générale de notre Maître le Docteur STOPPA.

Nous allons dans les chapitres qui suivent :

- Exposer nos observations

- Rappeler les grandes dates de la carcinoïdose
- Décrire l'affection selon les notions de la Littérature : examiner les éléments cliniques et paracliniques nécessaires au diagnostic, tenter une explication étiopathogénique après avoir passé en revue les différents facteurs actuellement soupçonnés, et avant de tirer nos déductions thérapeutiques.
- Commenter nos observations par rapport à celles de la Littérature.
- Ensuite donner nos conclusions
- Et notre bibliographie.

II.

RELATION DES SIX OBSERVATIONS
=====

P E R S O N N E L L E S

D E T U M E U R S C A R C I N O I D E S

D I G E S T I V E S .

RELATION DE SIX OBSERVATIONS PERSONNELLES
DE TUMEURS CARCINOIDES DIGESTIVES .

Ces cas ont été observés : cinq dans le Service de Clinique Chirurgicale dirigé par notre Maître le Professeur René STOPPA au Centre Hospitalo-Universitaire et Régional d'Amiens ; le sixième, que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Paul ROUGE, au Centre Hospitalier de Senlis.

Madame MAR... Fabienne, née le 15 Janvier 1911, sans profession, a été adressée par son Médecin traitant le 21 septembre 1971 dans le Service de Clinique Chirurgicale de l'Université d'ALBENS (Professeur R. STOPPA) pour exploration chirurgicale d'une hépatomégalie.

L'interrogatoire à son entrée ne permet de retrouver aucun antécédent particulier parmi ses ascendants et collatéraux en dehors d'une seule notion de mort de son père à un âge jeune d'une cardiopathie non étiquetée.

Par contre, il révèle dans le passé personnel de la malade quelques faits pathologiques : une grossesse en 1937 dont l'accouchement fut compliqué d'éclampsie. En 1948, au décours d'une deuxième grossesse normale celle-ci, découverte d'un fibrome utérin qui ne bénéficiera que d'un traitement médical jusqu'à la ménopause en 1966.

Il est signalé aussi des infections pulmonaires et urinaires à répétition, une hypertension artérielle post-ménopausique dont les chiffres et le traitement ne peuvent être précisés ; des troubles de décalcification osseuse et enfin un état psychique de type nerveux mêlé à de l'angoisse et de l'anxiété.

L'histoire de la maladie actuelle semble remonter à 1969, année où, après quelques épisodes de constipation - diarrhée, notre patiente vit s'installer progressivement, d'une part un état diarrhéique de plus en plus persistant et d'autre part, des accidents vasomoteurs généralisés.

La diarrhée était faite de deux à trois selles liquides contenant des débris alimentaires, d'allure explosive, d'apparition inopinée mais surtout post prandiale. Elle devenait de plus en plus fréquente s'accompagnant volontiers de douleurs abdominales vagues, rarement des coliques abdominales vraies ou des borborygmes. Inconstamment, il pouvait lui être associé des nausées et des vomissements.

Ces troubles digestifs plus la découverte par lui d'un gros foie sensible ont amené le Médecin traitant à demander un bilan radiographique bilio-digestif, à savoir un lavement baryté et une cholecystographie orale pratiqués le 4 septembre 1971 ; le premier éliminant toute idée d'une tumeur colique à l'origine de la diarrhée en montrant un cadre colique bien opacifié jusqu'au coecum, sans image organique anormale radiologiquement visible ; le deuxième mettait en évidence une vésicule de taille normale et en position normale, sans calcul mais d'évacuation presque nulle après absorption de Bladax et près du bord interne de la vésicule, une image opaque de même tonalité semblant être une dilatation cholédoctenne.

Quant aux accidents vaso-moteurs cutanés que la malade ne décrivait pas très bien mais qui ont pu être constatés dans le service, il s'agissait d'un vrai flush des auteurs suédois ou mieux de l'orage vaso-moteur de Geoffroy.

Rarement inopinément, le plus souvent après un repas, une contrariété, brutalement ou après quelques prodromes à type de malaise ou de douleur abdominale ascendante avec sensation de constriction thoracique, une rubéfaction d'intensité variable envahissait le visage, prédominant à la face et aux pommettes.

Souvent elle se propageait au cou, au thorax et aux membres.

Elle s'accompagnait d'une sensation de cuisson, de bouffées de chaleur. Puis la malade devenait cyanosée pendant deux à trois minutes pour finir ensuite par pâlir en fin de crise. La durée totale de celle-ci était variable. (Dans les suites rapprochées d'une intervention dont nous donnerons les détails ultérieurement, des troubles cardiovasculaires à type de tachycardie avec hypotension et malaise général ont été observés lors d'une crise).

Contemporaine de ces deux grands troubles fonctionnels, la diarrhée et l'orage vaso-moteur généralisé, la détérioration accentuée du psychisme qui se traduisait par une sensation des douleurs diffuses, une angoisse plus marquée et des crises de nervosité de plus en plus répétées.

Notons enfin qu'il n'existait pas de dyspnée d'effort, que l'état général restait satisfaisant sans fièvre ni amaigrissement notable.

Deux signes essentiellement sont observés au premier examen clinique objectif : une érythrocyanose du visage associée à une hépatomégalie. Le visage est le siège d'un état congestif permanent surtout au niveau du nez et des pommettes où se sont développés des fins réseaux de télangiectasies évoquant un faciès éthylique. Mais outre les dénégations de la malade, il n'est trouvé aucun signe en faveur d'une polynévrite alcoolique : absence de crampes dans les mollets, de paresthésie, des troubles de la marche ; régularité et symétrie des réflexes myotatiques ; absence de signe de Babinski, conservation de la sensibilité superficielle et profonde.

A l'hypochondre droit la palpation perçoit un gros foie, sensible et irrégulier avec un bord inférieur un peu dur. Il dépasse

de la largeur d'une paume de main le rebord costal inférieur et mesure plus de neuf centimètres sur la ligne mammelonnaire. C'est une hépatomégalie isolée sans splénomégalie, ni ascite, ni circulation collatérale et sans signe d'insuffisance ventriculaire droite.

En effet, l'examen cardio-vasculaire ne montre ni oedèmes, ni signe de Harzer, ni turgescence de jugulaire spontanément ou après compression hépatique. Le pouls est à 96, la tension artérielle à 13/7. A l'auscultation : rythme régulier, absence d'anomalies audibles : pas de galop droit, de souffle ni roulement en particulier aux foyers tricuspidien et pulmonaire .

L'auscultation des carotides et de gros troncs abdominaux est normale.

Dans le système artério-veineux périphérique, en dehors des varices des membres inférieurs prédominant à gauche, anciennes et d'allure essentielle, les vaisseaux restent souples permettant la perception des pouls fémoraux, poplités, tibiaux postérieurs et pédieux.

Malgré la répétition des accidents infectieux respiratoires signalés, les deux champs pulmonaires respirent, sonnent et vibrent normalement.

Rien de particulier non plus du point de vue génito-urinaire : absence de gros rein, absence de douleurs objectives aux points urétéraux supérieurs, moyens et inférieurs. Rien à signaler aux touchers pelviens.

Au total, cet examen nous met en présence d'une femme de 60 ans, sans antécédents particulièrement notables, qui présente depuis près de deux ans une diarrhée motrice, des accidents vaso-moteurs généralisés, une détérioration de l'état psychique, sans grande altération de l'état général et chez qui, l'examen physique note une érythrocytose du visage avec téléangiectasies des pommettes, sans signes d'éthylisme chronique, associée à une hépatomégalie sensible, irrégulière et isolée.

Ce tableau peut faire discuter malgré le manque d'aveu, une cirrhose non décompensée du foie, mais il est plus évocateur d'une tumeur métastatique digestive qui a l'avantage d'expliquer la diarrhée. (La nature motrice de cette diarrhée, les crises vaso-motrices cutanées, la relative conservation de l'état général pouvant orienter vers une tumeur carcinoïde digestive).

Tout ceci nécessite pour se rendre bien compte, une exploration chirurgicale ainsi qu'un bilan somatique et biologique complet.

Un bilan biologique, radiographique et électrique est pratiqué le même jour (21-9-1971) pour d'une part, mieux analyser l'état somatique et d'autre part préparer l'exploration chirurgicale.

Examens biologiques habituels :

- Absence de syndrome inflammatoire
- Un hémogramme normal : 4. 700 000 globules rouges/mm³ : hémocrite à 38 p. 100, taux d'hémoglobine à 86 p. 100 (130 G/L), une valeur globulaire à 0,90, 4. 600 leucocytes par mm³ dont 78 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, 1 p. 100 de polynucléaires basophiles et 21 p. 100 de lymphocytes.
- Un ionogramme sanguin normal avec une urée sanguine à 0,28 g/l, une

glycémie à 0,84 g/l (technique analyseur automatique), une protéidémie à 69 g/l, une chlorémie à 101 m EQ/l, une natrémie à 142 m EQ/l, une kaliémie à 3,2 m EQ/l, une calcémie à 103 mg/l, un C.O.2 total à 62 volumes p. 100.

- Absence de perturbation des tests hépatiques.

Activité transaminasique du sérum normale : transaminase glutamique oxalacétique à 23 unités par ml, transaminase glutamique pyruvique à 15 unités par ml ; normalité des tests de floculation : test de Mac Lagan à 2 unités Vernes, test de Kunkel à 13 unités Vernes, test de Gros à 3,1 ml ; négativité de tests de rétention : bilirubine totale à 8 mg/l, bilirubine indirecte à 6 mg/l de sang, les phosphatases alcalines à 0,6 ; intégrité de fonction hépatique : un taux de pro-thrombine à 100 p. 100, une cholestérolémie à 2,32 g/l, une urée sanguine normale.

- Une légère réaction pancréatique traduite par une légère hausse d'amylasémie à 128 unités Wohlgemuth.

- Quant aux recueils d'urines pour dosage de l'A5HIA : ils commenceront le 22-10. Certaines conditions techniques étaient nécessaires : urines de 24 h.

Bilan radiographique :

Rappelons que le Médecin traitant avait fait pratiquer le 4-9-1971 un lavement baryté qui s'était révélé normal et une cholecystographie orale qui avait montré une vésicule de taille et de position normale sans lithiase visible. L'évacuation après absorption du Bladex était presque nulle.

Le 21-9-1971, c'est une radiographie pré-opératoire du thorax qui est demandée en raison des infections pulmonaires à répétition. Le cliché montre au niveau des hiles pulmonaires une accentuation de la trame vasculaire prédominant à droite et au niveau du coeur, une cardiomégalie difficile à préciser (face) semblant avoir été prise en position couchée : gros débord droit, déport de la pointe vers la gauche, augmentation du diamètre bi-ventriculaire.

L'électrocardiogramme montre un rythme sinusal à 90 battements par minute. L'axe est voisin de 0°. Discrète onde S persistante en V 5 V 6.

L'absence des signes de retentissements cardiaques n'a pas incité à faire un bilan cardiaque complémentaire complet, notamment le phonocardiogramme et l'étude hémodynamique aujourd'hui bien codifiée.

Le 22-9-1971, après ce bilan, la laparotomie exploratrice par médiane sus-ombilicale est pratiquée (Professeur STOPPA).

Elle va visualiser d'une part un gros foie métastatique : de nombreuses métastases brun-jaunâtre parsèment les deux lobes hépatiques, la plus volumineuse d'entre elles occupant le segment IV, et d'autre part, au niveau de l'iléon terminal, la tumeur primitive.

La partie toute terminale de cet iléon, très près de la valvule de Bauhin, présente une petite infiltration. En plus, il existe une rétraction du méso en regard et des adénopathies dans l'angle iléo-caecal.

En somme un aspect macroscopique d'une tumeur carcinoïde de l'iléon terminal avec métastases ganglionnaires et hépatiques. Mais malheureusement, l'examen histologique extemporanée d'un fragment du foie et d'un prélèvement ganglionnaire dans l'angle iléo-caecal, n'est pas concordant et répond plutôt : lymphosarcome, sans être affirmatif.

Le lymphosarcome et leurs métastases étant radio-sensibles, l'équipe chirurgicale se limite à une hémicolectomie droite pour éviter l'obstruction du grêle, emportant la lésion et le méso, suivie d'une anastomose iléo-transverse termino-terminale, et d'une péritonisation à l'aide de la dernière anse en amont de l'anastomose, sans ligature de l'artère hépatique, (à visée nécrosante pour les métastases), sans résection hépatique (notamment du segment IV qui contenait la plus volumineuse des métastases hépatiques).

L'intervention se termine par la fermeture de la paroi sur drainage par lames de caoutchouc sortant par les deux flancs après une exploration attentive de la totalité de l'intestin, une appendicectomie et la pratique des biopsies iléales, caecales et ganglionnaires.

Au cours de cette intervention, un accident inexpliqué : un arrêt cardiaque heureusement réversible.

L'examen anatomo-pathologique définitif de la pièce opératoire reconnaîtra le carcinoïde de l'iléon terminal. L'envahissement vers le foie qui est truffé de nodules métastatiques.

En effet, l'examen macroscopique de la pièce opératoire montre que la lésion siège sur l'iléon terminal, 2 à 3 cm en amont de la valvule de Bauhin. Cette masse brun-jaunâtre de petite taille infiltre la paroi du bord mésentérique du grêle, mais fait saillie dans la lumière intestinale qui est très réduite. Il y a continuité entre la tumeur iléale et l'adénopathie mésentérique para-intestinale de l'angle iléo-caecal. On ne trouve pas d'autre lésion semblable.

Au microscope / compte-rendu du Professeur A. SMADJA, la tumeur iléale est composée de cellules rondes à noyaux réguliers, à chromatine disposée en rayon de roue. Ces cellules sont disposées en petits amas et en rosette autour des cavités et parfois en nappes monotones. Il s'agit donc d'un carcinoïde.

La lésion mésentérique est également envahie par la tumeur.

Le foie comporte de nombreuses métastases parfois punctiformes, parfois plus étendues.

L'appendice, les ganglions et les biopsies iléales et caecales paraissent sains.

Par ailleurs, le dosage urinaire de l'acide 5 hydroxy indol acétique viendra aussi confirmer le diagnostic (urines du 21 au 22-10 : donc pré-opératoire) en montrant un taux très élevé de 21. 600 µg/24 h (normal : 700 à 7. 800 µg/24 h).

Au total, chez une femme de 60 ans présentant des épisodes d'orages vaso-moteurs, une diarrhée, une perturbation du psychisme, une érythrocyanose faciale avec téléangiectasies, on pratique une laparotomie exploratrice pour bilan d'une hépatomégalie sensible et irrégulière : on constate un gros foie métastatique avec des nodules disséminés aux deux lobes, une tumeur de l'iléon terminal dont l'aspect macroscopique, la disposition et l'envahissement ganglionnaire mesentérique ajoutés aux signes de l'examen sont très évocateurs de carcinome.

L'examen anatomopathologique différé (au laboratoire), de la pièce opératoire, des prélèvements ganglionnaires et hépatiques, affirmera tardivement ce diagnostic, lequel sera d'ailleurs confirmé par le résultat du dosage de l'A5HIA qui est très élevé à 21,600 mg/24h.

A cause des hésitations de l'examen anatomopathologique extemporané, se prononçant plutôt pour un lymphosarcome sans affirmer, une simple hémicolectomie droite est pratiquée avec anastomose termino-terminale iléo-transverse, sans résection hépatique pour métastases, ni ligature de l'artère hépatique à but nécrosant pour les métastases, espérant traiter celles-ci par irradiation (le lymphosarcome étant une tumeur radio-sensible).

Les suites opératoires ont été assez difficiles car en outre les problèmes que pose une hémicolectomie (soins locaux, aspiration digestive, alimentation parentérale avec équilibre hydroélectrolytique et apport de vitamines) ces suites furent jalonnées de complications générales et locales importantes.

La durée post-opératoire d'hospitalisation était d'environ 2 mois (57 jours) : après 9 jours de soins intensifs (suites rapprochées) à la salle 1 bis : salle de post-opérés de chirurgie A, la maladie fut surveillée encore 48 jours à la salle 6 de la chirurgie A.

Dans les suites rapprochées :

Sur le plan général :

Le syndrome carcinoïdien persistait et même s'accroissait : des accidents vaso-moteurs caractéristiques de la maladie sont de plus en plus fréquents et sévères. Le dosage de l'AS-HIA effectués dans trois recueils d'urines pendant cette période montre des taux très élevés : 20,900 mg/24 h le 26-9, 23,200 mg/24 h le 27-9 et 24,400 mg/24 h le 28-9.

Certains de ces accès vaso-moteurs cutanés généralisés se sont accompagnés de troubles cardio-vasculaires : tachycardie, hypotension avec malaise général et sueurs profuses. Nous ne pouvons accorder à la carcinoïdose le rôle exclusif dans ces troubles car l'association d'un choc infectieux reste possible, un hématome infecté de la paroi étant découvert le 12-10-1971.

Par ailleurs, elle présentera lors de cette hospitalisation des crises de tachycardie supra-ventriculaires type Bouveret vérifiées électriquement et nécessitant un traitement spécifique.

Les troubles digestifs sont dominés par la diarrhée motrice : jusqu'à 7 à 8 selles par jours, accompagnées d'une intolérance alimentaire surtout marquée pour les solides.

Le syndrome infectieux est le troisième de ces troubles généraux : hyperthermie 38° - 39° , allant parfois jusqu'à 40° , accélération du pouls, hypotension, leucocytose mais l'hémoculture est négative le 30/9/71.

Il faut aussi noter un petit épanchement de la base droite cliniquement et radiologiquement visible, mais la ponction est blanche.

Tout ceci entraîne une altération de l'état général avec fièvre, amaigrissement, fatigabilité, anxiété et troubles protidiques et hydroélectrolytiques.

Notons aussi un syndrome diabétique post-opératoire qui a nécessité une insulinothérapie, environ une semaine avant le retour à la normale de la glycémie et l'absence de sucre dans les urines.

Sur le plan local, les suites opératoires furent troublées par la suppuration de la plaie opératoire qui s'est faite progressivement et qui avait une part importante dans la persistance de l'hyperthermie, et les épisodes de collapsus cardio-vasculaire : en effet, la recherche de germes avec antibiogramme au Laboratoire du C.H.U d'AMIENS a permis de mettre en évidence : le 1/10/1971 sur un prélèvement de lame abdominale des colonies de staphylocoques dorés pathogènes et des pseudomonadaceae, ensuite le 12/10/1971, dans un prélèvement de la plaie, l'existence de staphylocoques blancs.

Le traitement en cette phase a nécessité des soins locaux de la plaie, des lames, des redons, mais aussi il a posé des problèmes de la réanimation et de la thérapeutique des manifestations générales.

La réanimation post-opératoire a consisté en : aspiration digestive (pendant 6 jours), alimentation parentérale avec des solutions variées, équilibre hydroélectrolytique, apports vitaminiques, aérosols.

La lutte contre le syndrome carcinoïdien en particulier contre la diarrhée par la méthylsergide (Désernil) s'est révélé inefficace : cette drogue a visée physiopathologique antisérotoninienne a été utilisée à dose progressive d'un 1/2 comprimé jusqu'à 3 comprimés par jour. Le traitement symptomatique est resté sans effet sur cette diarrhée : (Mexaforme) : 6 comprimés par jour ; Diarsed : 6 comprimés ; Forténol : 3 ampoules en 3 injections par jour.

Le collapsus cardio-vasculaire a nécessité des perfusions de macromolécules, quelquefois des transfusions, et l'usage de l'hémisuccinate d'hydrocortisone.

En cas de tachycardie supraventriculaire type Bouveret : manoeuvre de déglutition, réflexe oculo-cardiaque, quelquefois massage carotidien. En cas d'échec, on faisait de la lanatoside C, une ampoule en I.V lente ou des analeptiques cardiaques nutritionnels stryadine, trophycardyl I.V ou des antiarythmiant cardiorythme IV.

Le traitement anti-infectieux comprenait de l'aspirine surtout par voie veineuse (Aspégic), des antibiotiques colémicine : 2 millions par jour, Pénicilline G : 15 millions par jour dans la perfusion, auréomycine I.V : trois fois par jour jusqu'au 30-9.

Le traitement antalgique et tranquillisant : administration parentérale : l'acétyl salicylique (aspirine), méprobamate (équanal), dichlorhydrate (atarax) d'hydroxyzine, pentazocine (fortal).

Le traitement du syndrome diabétique secondaire : injection sous-cutanée de l'insuline ordinaire jusqu'au 25/9/1971 (en fonction du clinitest et acétest).

Le traitement anticoagulant enfin : héparine intraveineuse.

Les suites éloignées :

Le 1er-10-1971, la malade passe à la salle 6 du Service de chirurgie A.

a - Sur le plan général :

persistance de la diarrhée avec des selles toujours liquides dont la coprologie signalera quelques colonies de candidas albicans, persistance de crises d'orage vaso-moteur cutané généralisé, détérioration du psychisme : excitation psycho-motrice, anxiété. La fièvre persiste et l'hémoculture du 7-10-1971 (avec antibiogramme) est positive en montrant des colonies de Ristella. Notons aussi des épanchements pleuraux bilatéraux d'allure cloisonnée dont la ponction ne montre rien et la survenue encore le 2-10-1971 d'une tachycardie supraventriculaire qui a nécessité le concours du cardiologue (R. LESBRE), qui a trouvé chez cette malade la notion de crises de tachycardie type Bouveret post-prandiales depuis 7 à 8 ans, durant quelques minutes et cédant à la déglutition. Par ailleurs, il a signalé la perception d'un souffle systolique au 4ème et 5ème espace intercostal gauche grade 3/6 et évoque ainsi une atteinte tricuspiddienne, mais ces constatations stétho-acoustiques ne furent pas confirmées par ailleurs, en outre le cardiologue note que ce souffle inconstant n'est pas renforcé à l'inspiration profonde.

Sur le plan local, nous avons signalé que le 1-10-1971, le prélèvement du liquide de lames abdominales a mis en évidence des staphylocoques dorés pathogènes et des pseudomonadaceae, tandis-que 11 jours plus tard, on découvre une suppuration collectée péri-ombilicale, la recherche du germe avec antibiogramme identifie dans ce pus des colonies de staphylocoques blancs.

Le traitement et l'évolution dans les suites éloignées :
Méthylsergide: 3 comprimés par jour. Traitement symptomatologique et
antivomitif.

Antidiarrhéique : Méxaforme : 2 comprimés trois fois par jour, Horténol
1 ampoule en sous cutanée trois fois par jour. Métoclopramide (Prim-
péran).

Antalgique : état général : trypanosa : 1 ampoule en I.V ; Citrate
de triméthoxybenzène (fencétryl) : 3 sachets par jour ; Vitamine C
1 g/j.

Anabolisant : (stérandryl 50 tous les deux jours).

Tranquillisant anti-hallucinateur : chlorazépate dipotassique (tranxè-
ne) (halopéridol) X gouttes ; 4 fluoro, 4 butyrophénone ; dichloro-
drate (atarax) 1 ampoule.

Traitement cardio-vasculaire : traitement des collapsus
cardio-vasculaire, troubles des rythmes : tachycardie sinusale, réflexe
oculo-cardiaque, atarax I.M, intensain 2 ampoules I.M/J.

Traitement anti-infectieux , antibiothérapie.

Traitement anti-coagulant, intraveineux (héparine, calcipa-
rine).

Les antivitamines K (phénindione ou p indione).

b - Traitement local :

Pansements - prélèvements de la plaie : recherche de germes avec anti-
biogramme négative le 26-10.

Traitement de l'hématome infecté par mise à plat de l'abcès et pose
d'une irrigation le 14-10-1971.

A la sortie, le 19-11-1971, l'état de la malade est satisfaisant : espacement des crises vasomotrices, atténuation discrète de la diarrhée, syndrome infectieux, baisse de la température 37° - 38°, hémoculture et prélèvement de la plaie stérile, l'abcès est en voie de guérison. Il lui est remis une ordonnance pour soins infirmiers tous les deux jours et pour continuer le Désernyl (trois par jour), Halopéridol faible : X gouttes, Vitamines B1, B6, B12, avec un rendez-vous dans un mois.

Le 18-1-1972, Madame MAR... Fabienne est réhospitalisée en raison de la survenue d'un abcès de la paroi abdominale du flanc droit.

Cliniquement, celui-ci se présente comme une tuméfaction inflammatoire en train de se fistuliser dans le flanc droit, tandis que la numération blanche montre une leucocytose avec polynucléose neutrophile.

L'incision au bistouri en est faite le 19-1-1972, terminée par la mise en place d'une lame de drainage. Au cours de cette opération, il s'est écoulé un pus franc (250 CC) (dont un prélèvement sera adressé pour recherche de germes) suivi vers la fin d'un écoulement hémorragique (Dr. HENRY).

La présence de nombreux bacilles gram négatifs de type Ristella dans le prélèvement, nécessitera une anti-biothérapie.

Après une dizaine de jours de soins locaux et traitement antibiotique, l'abcès était en bonne voie de guérison cliniquement et biologiquement. Ce qui permettra la sortie à notre malade, après lui avoir pratiqué un bilan hépatique qui est tout à fait normal et fais un

recueil des urines pour dosage de l'acide 5 H.I. . . acétique qui est trouvé très augmenté : 39 000 μ g/24 h, un bilan radiographique sans préparation, thorax, abdomen.

Le 28-1-1972 donc, la malade est remise sous la surveillance des ses Médecins traitants avec un rendez-vous pour dans deux mois.

	19/01/1972	26/01/1972
Globules Rouges	4.100.000	
Hématocrite en p. 100	38	
Hémoglobine en p. 100	80(120 G/L)	
Globules Blancs	14.300	6.500
Polynucléaires		
Neutrophiles en p. 100	88	
Glycémie par litre	0,96	
Urée par litre	0,16	
T. P. p. 100	100	
Bilirubine totale en mg	8	
Bilirubine indirecte en mg	4	
Phosphatases alcalines en mg	5,5	
T. G. O. U/ml	27	
T. G. P. U/ml	18	
Sodium en mEq/L	128	
Chlore en mEq/L	90	
Potassium en mEq/L	3,5	
Protides g/L	68	
Amylasémie U. Wohlgemuth	64	
A 5 H. I A mg/24h	39.000	

fig 1.

La malade est revue en consultation externe le 23-3-1972 : son état est satisfaisant, mais le flush syndrome, la diarrhée, persistent, amenant une baisse pondérale à 58 kgs avec une perturbation psychique importante.

Devant la persistance des signes cliniques et biologiques de la carcinoïde^{ose} après l'exérèse de la tumeur primitive, on est obligé de croire que les métastases hépatiques sont hypersécrétantes et que l'opération précédente, n'a eu aucun effet sur leur fonctionnement. Il est utile alors de faire un bilan topographique de ces métastases pour en envisager l'ablation, au moins des plus importantes.

Pour ce faire, la malade est adressée le 3-4-1972 au Centre Oscar Lambert de Lille (Service des Isotopes) afin de subir une scintigraphie hépatique.

Celle-ci a lieu le 4-4-1972, avec le Technetium 99 m qui est électivement capté par le tissu réticulo-endothélial hépatique. Elle montre une hypofixation marquée de la région inféro-externe du lobe droit.

Ces données ont conduit à faire réhospitaliser Madame MAR... Fabienne une quatrième fois le 15-6-1972, dans le but de réaliser si possible une exérèse hépatique pour ces métastases en particulier celles du lobe droit, car la diarrhée persistait (7-8 selles par jour) entraînant un amaigrissement important : la malade passe en un mois de 58 kilos à 52 kilos, ceci accentuant l'asthénie et l'état dépressif.

A son entrée, l'examen clinique ne montre rien de particulier en dehors de l'aspect dépressif et asthénique, des téléangiectasies du

visage, du gros foie métastatique. La T.A est à 14/7 avec un pouls à 90, l'auscultation est normale, la respiration est normale.

Quant au bilan radiologique pratique, il montre d'une part (Téle-thorax) une augmentation de la silhouette cardiaque avec un débord droit et au niveau de la base gauche, une image de type pleurésie cloisonnée probablement séquellaire. D'autre part, le lavement baryté pratiqué montrait la perméabilité de l'anastomose.

Le 23-6-1972, après une préparation attentive, l'intervention est pratiquée malgré un état général encore un peu précaire. (Professeur STOPPA - Docteur HENRY - Monsieur BANT).

L'opération a consisté à une hépatectomie partielle atypique réséquant les segments IV & V où prédominaient les métastases (qui étaient nombreuses au niveau de deux lobes du foie, de façon diffuse).

Cette résection s'est accompagnée d'une ligature - résection de l'artère hépatique propre (après clampage, test), à but nécrosant sur les métastases restantes. Il a été pratiqué au cours de cette intervention une cholangiographie. Cette dernière a montré une pression intrasplénique de 8 - 10 mmg.

On a terminé par une cholécystostomie à minima sur sonde de Pezzer, une gastrotomie temporaire de décharge, une sympathectomie péri-tronc coeliale et une alcoolisation du splanchnique droit. La fermeture de la paroi s'est faite en monoplan au crinofil n° 8.

L'aspect macroscopique de la pièce opératoire a montré que les métastases étaient ramollies en leur centre et que leur contenu était sanieux et fétide.

L'examen histologique affirme l'aspect carcinoïde de ces métastases.

Compte-rendu du Professeur A. SIADJA

I - SYMPATHECTOMIE

Les deux fragments comportent en effet des fibres nerveuses appartenant au sympathique.

II - FOIE

Les prélèvements examinés au Laboratoire sont complètement envahis par une prolifération néoplasique faite de cellules basophiles, à cytoplasme assez clair, à noyau arrondi, central, régulier, à limites polygonales. Ces cellules sont disposées en nappes ou en petits cordons. Elles sont régulières, sans anomalies cytonucléaires et nulle part on ne voit de formation glandulaire.

L'aspect est ici caractéristique de la métastase hépatique d'un carcinoïde. Des colorations spéciales sont en cours pour apprécier le degré de sécrétion et feront éventuellement l'objet d'un complément d'examen.

Albertyn

Les suites opératoires, furent sur le plan local, moins troublées que lors de la précédente opération. Sur le plan général, il faut noter la détérioration psychique d'une part : anxiété nourrie par la cancérophobie, baisse du moral, refus de manger, comportement puéril ; et d'autre part, des troubles de rythme cardiaque avec tendance à l'hypokaliémie, qui ont nécessité une mise en observation au Service de Cardiologie (Professeur BERNASCONI) le 24-6-1972. Il s'agissait d'extrasystoles ventriculaires et d'une kaliémie à 2,7 ME g/l. Ces extrasystoles ont nécessité une défibrillation et le potassium a atteint son taux normal après perfusion potassique et une alimentation normale.

Compte-rendu du Service du Professeur BERNASCONI à la sortie de la malade de Médecine Cardiologie :

Electrocardiogramme : Onde P et espace P.R normaux, une Q.R.S = 0° , pas de signe de surcharge ventriculaire, segment S.T = normal. Quelques extrasystoles ventriculaires.

Du point de vue biologique : l'hypokaliémie a regressé avec la reprise d'une alimentation plus normale.

Il semble donc que l'hypokaliémie ait été secondaire à la diarrhée d'une part, et à l'aspiration gastrique post-opératoire d'autre part : peut-être aussi à un hyper-aldostéronisme secondaire, induit par le déficit sodé.

Le 26-7-1972, la malade quitte donc le Service de Cardiologie sans traitement particulier pour poursuivre sa convalescence à domicile.

Evolution ultérieures :

23-8-1973 : Consultation = très bon état général, quelques épisodes diarrhéiques - hépatomégalie modérée, paroi solide.

19-3-1974 : Scintigraphie hépatique = satisfaisante.

29-3-1974 : Lavement baryté = normal.

CONCLUSION

Chez une dame de 60 ans, une hépatomégalie suspecte est explorée chirurgicalement : l'aspect macroscopique des lésions fait penser à une tumeur carcinoïde de l'iléon terminal avec de nombreuses métastases hépatiques ; mais l'examen extemporané oriente plutôt vers le diagnostic de lymphosarcome, c'est l'examen histologique définitif qui affirmera le diagnostic de carcinoïde .

A priori, on retrouvera des éléments du syndrome carcinoïdien assez typiques : une diarrhée motrice rebelle au traitement symptomatique, des crises répétées d'orages vaso-moteurs cutanés, associées à des troubles permanents à type d'érythrocyanose faciale avec de fins réseaux télangiectasiques, un aspect pellagroïde de la peau, des troubles respiratoires à type de dyspnée asthmatiforme et surinfections fréquentes, une détérioration de l'état psychique, une augmentation de l'élimination urinaire de l'acide 5.H.I.A.

Cette observation présente quelques particularités :
Sur le plan clinique : on ne peut pas affirmer la cardiopathie carcinoïde en l'absence des signes stéthocoustiques patents aux foyers pulmonaire et tricuspide, mais on ne peut s'empêcher de noter la fréquence de troubles du rythme cardiaque chez cette malade : tachycardies sinusales, tachycardies supraventriculaires de type Bouveret qui surviennent souvent lors des accidents vaso-moteurs comme si ceux-ci avaient une influence . .

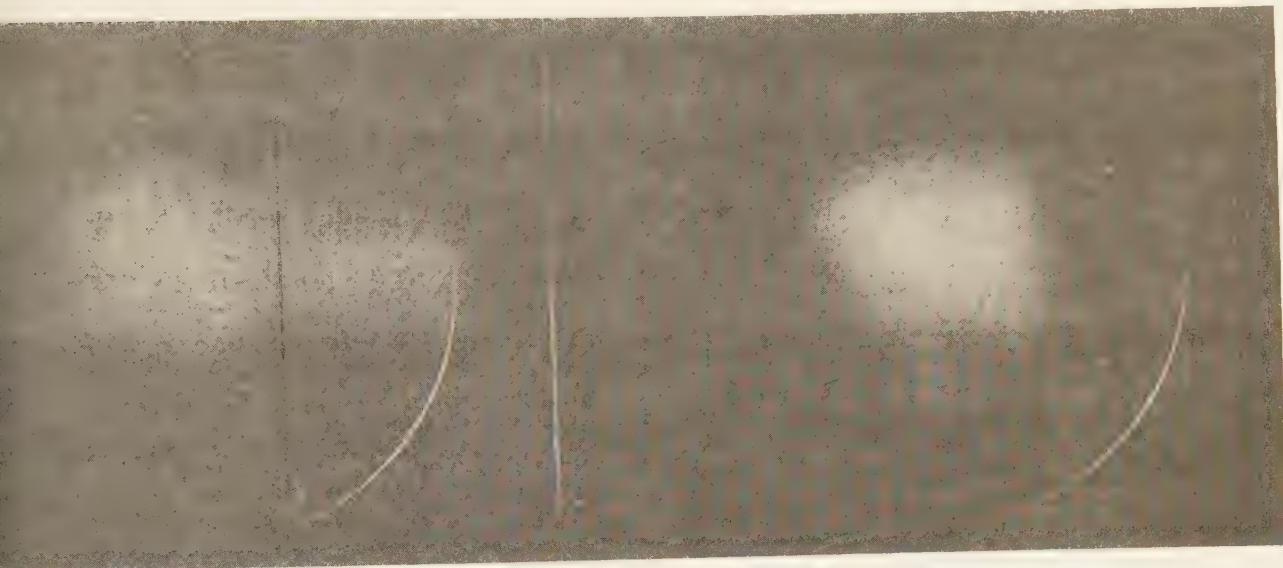
Dans tous les cas, cette malade reste à suivre sur le plan cardiaque .
Sur le plan thérapeutique : cette observation consacre l'échec du traitement médical actuel et prouve que seule l'exérèse chirurgicale la plus complète possible au niveau de la tumeur et de ses métastases hépatiques peut améliorer les malades atteints de carcinoïdose digestive .

Elle montre corollairement la nécessité d'un diagnostic pré ou peropératoire : intérêt d'un dosage de l'A. 5 H.I.A. avant l'opération quand on a la présomption, valeur de l'examen extemporané, sa faillibilité qui conduit à une réintervention .

SCINTIGRAPHIE HEPATIQUE AU SULFURE DE TECHNETIUM 99m

Fig. 2 : Hypofixation marquée dans la région inféro-interne du lobe droit

5,5 cm au dessus de la xiphoïde



Ombilic

Face (1e 4 avril 1972) Profil droit

Fig. 3 : Absence de fixation dans la partie basse du lobe gauche.
Hypofixation plus marquée au pôle inférieur du lobe droit.

4 cm au dessus de la xiphoïde : 20 cm



Ombilic

Face (1e 19 mars 1974) Profil droit

Mademoiselle VAS... Bernadette, auxiliaire puéricultrice, est admise le 3.04.70, dans le Service de Clinique Chirurgicale Universitaire d'AMIENS (Professeur R. STOPPA), pour une douleur abdominale aiguë à droite, évoluant depuis trois jours, associée à une constipation et un état fébrile à 38°5 C : ensemble de symptômes qui amènent son Médecin traitant à la faire hospitaliser, suspectant une appendicite aiguë, chez cette fille de 20 ans .

Aucun antécédent particulier à l'interrogatoire (notamment cycles menstruels réguliers tous les 28 jours, règles d'abondance régulière durant 4 à 5 jours, depuis sa puberté à 13 ans ; les dernières règles sont du 10.03.70 ; absence d'antécédents pathologiques abdomino-pelviens ; absence d'intervention chirurgicale).

L'histoire de la maladie remonte au 27.03.70 où brutalement et inopinément la malade a accusé une douleur abdominale basse sous-ombilicale à type de barre hypogastrique et qui a atteint son maximum le 29.03.70 . Localisation à droite, avec sensation de tiraillement de la fosse iliaque droite, sans irradiation. Une constipation s'y associait, mais il n'y avait ni nausées, ni vomissements. Les urines étaient normales : ni pollakiurie, ni dysurie, ni de brûlures mictionnelles. Une fièvre à 38°5 a fait prendre un suppositoire d'aspirine.

A l'examen clinique :

Une hyperesthésie cutanée, un abdomen légèrement ballonné mais souple, dépressible, sans contracture ni défense. La palpation du flanc droit, de la région lombaire droite et de la fosse iliaque droite, réveille une douleur qui est maximale au point de Mac Burney. Pas de masse abdominale ni pelvienne anormale perçue. Les points urétéraux supérieurs, moyens et inférieurs sont indolores. Le péristaltisme intestinal est perçu à l'auscultation de l'abdomen.

L'état général est bon ; une température à 37°9, une tension artérielle à 9/5, un pouls régulier à 104 pulsations/minute

L'examen somatique du coeur, des poumons, du foie, de la rate, du système nerveux central et périphérique et de l'appareil locomoteur ne montre aucune anomalie.

Quelques éléments complémentaires sont rassemblés en urgence.

Le bilan biologique montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophyles. Le télé-thorax est normal montrant deux champs pulmonaires de densité homogène sans signe d'épanchement pleural et une silhouette cardiaque de taille normale, régulière dans ses arcs. Les coupes sont normales.

Devant un syndrome douloureux abdominal aigu, fébrile, prédominant à la fosse iliaque droite, chez une fille de 20 ans, sans antécédents chirurgicaux, ni troubles genito-urinaires cliniquement décelables avec hyperleucocytose à polynucléaire neutrophyles, on pense à une appendicite aiguë et on pratique une appendicectomie le 1.05.70.

A l'ouverture de l'appendice, on constate une petite tumeur dure, bien limitée de l'apex. L'anatomo-pathologiste fait le diagnostic d'un carcinoïde appendiculaire. Après le diagnostic anatomo-pathologique, un examen orienté essaya de retrouver les signes éventuels d'une carcinoïdose, mais se révéla négatif : notamment, absence de diarrhée motrice, de signes cutanéomuqueux : orage vaso-moteur, érythrose des pommettes, téléangiectasies, de troubles respiratoires à type de dyspnée asthmatiforme, absence de souffle ni roulement au foyer pulmonaire et tricuspide en faveur d'une éventuelle atteinte vasculaire droite.

Rien de particulier dans les suites opératoires. Cicatrisation de la plaie opératoire et retour du transit dans les délais normaux, disparition du syndrome infectieux : tension artérielle à 12/8, pouls à 80, température à 37 et normalisation de la formule blanche le 4.05.70 : globules blancs 10 000 et neutrophyles 58 pour 100.

La malade sort le 5.05.70 . Un compte-rendu d'hospitalisation est fait au Médecin traitant avec conseil d'une surveillance particulière.

COMPTE RENDU OPERATOIRE

- Syndrôme douloureux de la fosse iliaque droite avec température à 38°5, hyperleucocytose à 15 000, hyperesthésie cutanée très nette dans la fosse iliaque droite.
- Incision de Mac Burney.
- Ectomie d'un appendice extérieurement sub-normal.
- Pas de diverticule de Meckel.
- Utérus et annexes : rien à signaler.
- Fermeture habituelle avec surjet intra-dermique sur la peau.
- A l'ouverture de l'appendice : tumeur dure, bien limitée de l'apex. Envoi à l'anatomo-pathologiste.

COMPTE RENDU DE L'ANATOMOPATHOLOGISTE

Professeur A. SMADJA

"La tumeur remise au laboratoire est constituée par des lobules ou des cordons de cellules très régulières, à noyau rond, central. Ces boyaux infiltrent en partie la musculature appendiculaire. Il s'agit d'un carcinoïde".

Evolution ultérieure -

Etat de santé parfait, selon les nouvelles obtenues par correspondance deux ans puis près de quatre ans plus tard.

Conclusion -

Il s'agit d'une découverte opératoire et anatomo-pathologique d'une tumeur carcinoïde de l'appendice, chez une fille de 20 ans, s'étant révélée sous forme d'une appendicite aiguë. Lors de l'ectomie appendiculaire, l'opérateur découvre à l'examen macroscopique de la pièce, une tuméfaction de l'apex de celle-ci et demande l'avis de l'anatomo-pathologiste. Celui-ci reconnaît et affirme le diagnostic de tumeur carcinoïde de l'appendice localisée à la pointe.

L'évolution ultérieure est excellente.

Le 11 novembre 1966, Monsieur STO... Louis, 40 ans, est admis en urgence dans le Service de Clinique Chirurgicale Universitaire d'AMIENS (Prof. STOPPA) pour des douleurs abdominales à prédominance épigastrique, d'apparition brutale, d'une violence modérée, évoluant depuis trois à quatre jours sans rémission, accompagnées de vomissements alimentaires parfois teintés de sang et d'un léger état de choc : ensemble de symptômes évocateurs d'un syndrome perforatif chez cet ancien ulcéreux connu, ayant déjà présente deux perforations sur un ulcère du bulbe duodénal.

Il est à noter dans ses antécédents un éthylysme chronique et une appendicectomie en 1966. Sur le plan familial : père opéré en 1951 pour cancer du pancréas avec métastases hépatiques (Dr. Ienoël).

La maladie ulcéreuse s'est révélée pour la première fois en 1963 par une perforation inaugurale. Le traitement en fut médical. Méthode de Taylor suivie d'un traitement hygiéno-dietétique et médicamenteux anti-ulcéreux. Absence du syndrome douloureux jusqu'en 1964 où une deuxième perforation (au même endroit que la première comme le montre le transit gastro-duodénal pratiqué) vient traduire la maladie. Compte tenu de la topographie de la lésion et du sérieux du malade, on traite encore par la technique de Taylor et le traitement médical est reconduit.

A partir de ce deuxième accident le traitement fut suivi d'une façon plus rigoureuse car s'installe progressivement un syndrome douloureux de type ulcéreux à double rythmicité : post prandiale et saisonnière, qui reste encore sensible au traitement jusqu'en 1967.

En effet, le 7.3.68 un épisode douloureux nécessite une mise en observation dans le Service de Clinique Médicale A (Prof. Lorriaux) mais cède bien au traitement permettant la sortie après une quinzaine de jours. Au début novembre de la même année, il est réhospitalisé dans

le Service de Clinique Médicale A (Prof. Lorriaux) pour une poussée ulcéreuse hyperalgique rebelle cette fois-ci au traitement habituel. Le malade interrompt son séjour hospitalier en réclamant sa sortie le 8 XI, trois jours après sa rehospitalisation, lors d'une sédation relative du syndrome douloureux.

C'est dans ces conditions que survient le lundi 11 novembre le troisième accident perforatif, motif de l'hospitalisation actuelle.

Ce syndrome est fonctionnel et physique mais il n'y a pas de pneumopéritoine.

L'aspiration digestive avec surveillance répétée de l'évolution est entreprise en urgence selon la méthode de Taylor. Elle durera 72 heures. Elle se révèle efficace car dès la fin des premières 24 heures, le malade se sent mieux : l'abdomen est plus souple, moins ballonné, moins douloureux à la palpation, il n'y a plus de vomissements. La tension artérielle est à 14/8 le pouls à 90 et la T° à 37°5.

Cependant, à cause de la répétition de la perforation de cet ulcère bulbaire, malgré un traitement médical efficace, l'intervention chirurgicale est envisagée et réalisée le 13 XI, afin de pratiquer une vagotomie avec résection pyloroplastique de l'ulcère. Au deuxième temps est reléguée la recherche étiologique mais d'ores et déjà il est évoqué un syndrome de Zollinger-Ellison en raison de l'évolution sévère de la maladie par un syndrome perforatif itératif sous traitement anti-ulcéreux.

Après trois jours d'aspiration, le malade est donc opéré (Pr. STOPPA).

A l'ouverture de la paroi par médiane sus-ombilicale, on est en pré-

sence d'un gros ulcère calleux de la face antérieure du bulbe duodénal, perforé et couvert par la face inférieure du foie. La perforation mesurait 5 mm de hauteur sur 8 à 10 mm de longueur (selon l'axe du viscère). L'exploration complète de la cavité abdominale ne met en évidence qu'une discrète pancréatite céphalique chronique de contiguïté très limitée et de nombreuses adénopathies pré-aortiques d'allure inflammatoire banale.

La vagotomie de deux troncs nerveux est alors réalisée par section de trois à quatre filets nerveux, suivie de coagulation ou ligature selon le volume du filet. Son efficacité est vérifiée par l'absence de filets nerveux autour de l'oesophage. On profite de ce temps pour refaire l'angle d'HIS par deux séries de 4 points au lin. Il n'y a pas de hernie diaphragmatique.

Le chirurgien pratique ensuite la résection de l'ulcère par une incision de 6 à 7 cm longitudinalement, suivie d'une pyloroplastie. Enfin, au moment de la fermeture de la paroi, après avoir mis en place deux lames de drainage, on découvre sur le tablier épiploïque, à quelques centimètres de la grande courbure, une petite tumeur de 15 mm de diamètre, de coloration rougeâtre. On en fait l'ablation et le prélèvement est adressé à l'anatomo-pathologiste ainsi que l'ulcère et les troncs des vagues réséquées.

On termine l'opération par fermeture pariétale sur drainage à minima.

Nous reproduisons ci-après le compte-rendu du Pr. Smadja en ce qui concerne l'histologie des prélèvements.

- 1) L'Ulcère : Il s'agit effectivement d'un fragment d'ulcère de Cruvelhier.
- 2) Vague : Nous retrouvons effectivement sur nos préparations un filet nerveux.
- 3) Tumeur du grand Epiploon : Ce petit nodule est en fait un ganglion envahi par une prolifération tumorale faite de cellules de petite

taille, à cytoplasme clair, à noyau très rond. Ces cellules sont disposées en amas massifs, creusés par place de cavités vasculaires. Cette tumeur est kystisée en son centre.

La première hypothèse est celle d'une métastase d'un carcinome mais la réaction argentaffine est négative.

La deuxième hypothèse est celle de la métastase ganglionnaire d'une tumeur de Zollinger-Ellison pancréatique ou extra-pancréatique...

Cette deuxième hypothèse intéresse beaucoup car elle permettrait d'expliquer l'évolution sévère de cet ulcère.

Des explorations complémentaires radiologiques et biologiques sont pratiquées en même temps qu'on s'efforce de retrouver par l'interrogatoire des notions personnelles et familiales de la maladie. Cet interrogatoire s'avère négatif. L'artériographie sélective coeliaque et mésentérique supérieure pratiquée dans ces suites opératoires (qui furent simples) n'a pas montré d'images évocatrices de tumeurs pancréatiques ni de modifications anatomiques de la vascularisation des autres viscères, compte tenu de la date récente de l'intervention et des modifications apportées par la vagotomie. Le transit baryté du grêle ne semble pas montrer la jéjunite inflammatoire que l'on rencontre souvent dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

Par ailleurs, les explorations biologiques modernes sur le chimisme gastrique et le pouvoir sécrétogogue du sang et des urines pratiqués dans le Service du Prof. J/B/BADER et A. Lambling à Paris ne permettent pas d'affirmer le diagnostic. Les chiffres de sécrétion acide basale sont élevés : 14 mEq (compte tenu du tamponnement certain par le liquide duodéno-biliaire alcalin) mais la stimulation par l'histamine est très forte = 72 mEq/l après la première heure et à 80 mEq/l après la deuxième (alors qu'elle est très faible en cas de syndrome de Zollinger-Ellison. La corrélation acide-pepsine étudiée par la

technique du K 25 (repère d'une quantité de pepsine sécrétée par un volume acide-primaire de 25 ml) est à 65. et surtout la négativité totale de la mesure du pouvoir sécrétagogue du sang et des urines chez le rat. Un dosage des 5 HIAA donne un chiffre de 40 mg/24 h, chiffre élevé quand on considère que pour la méthode utilisée les réponses normales se situent entre 2 à 8 mg/24 h fait ainsi repenser au diagnostic du carcinoïde digestif.

Cependant le chimisme du liquide gastrique pratiqué au CHU d'AMIENS semble montrer une acidité gastrique basale plus élevée et une absence d'hyperproduction d'acidité par l'histamine.

LIQUIDE GASTRIQUE : Test à l'histamine du 28.11.68

	Acidité Libre		Acidité Totale	
	En g Hcl/l	En mEq/l	En g Hcl/l	En mEq/l
1 = Liquide de Stase	1,8	49,3	2,98	81,6
2 = 5' après stimulation	1,58	43,2	2,85	78
3 = 10' " " "	1,47	40,2	2,72	74,5
4 = 20' " " "	1,65	45,2	2,87	78,6
5 = 40' " " "	1,62	44,1	2,72	74,5
6 = 60' " " "	1,42	38,9	2,47	67,6
7 = 1,30 " " "	1,30	35,6	2,5	68,4

fig. 4

La vagotomie a été vérifiée chimiquement le 29/11/68 par étude du chimisme gastrique par le test à l'insuline et s'est révélée efficace. Il lui a été associé une étude de l'hypoglycémie provoquée par l'insuline.

LIQUIDE GASTRIQUE

	Acidité Libre		Acidité Totale	
	En g Hcl/l	En mEq/l	En g Hcl/l	En mEq/l
1 = Liquide de Stase	2,13	58,3	3,57	97,8
2 = 30 ' après stimulation	0,98	26,8	2,28	62,4
3 = 60 ' " " "	0,72	19,7	2,24	61,3
4 = 90 ' " " "	0,46	12,6	1,90	52
5 = 120 ' " " "	0,64	17,5	2,10	57,5

fig. 5

Hypoglycémie provoquée (insuline)

GLYCEMIE

1) 9 h 15 (base)	0,74 g/l
2) 9 h 45 "	0,68 g/l
3) 11 h 15 "	0,45 g/l

Ces résultats contradictoires et difficiles à interpréter n'encouragent pas le chirurgien à prendre la décision hâtive de réintervention. On commence par surveiller l'évolution et refaire les explorations à bonne distance de l'intervention.

Sous la protection du traitement suivant : Bismuth Mucilage : 1 paquet une demi-heure après chacun des trois principaux repas ; Piptal : 1 comprimé dix minutes avant chacun des trois repas ; et Pantozyme : 2 comprimés au cours de chacun des trois repas.

Réhospitalisation entre le 6/1/69 et le 10/1/69 pour bilan de l'état général, qui est satisfaisant.

Nouvelle hospitalisation le 23/3/69 pour examens complémentaires biologiques et radiologiques afin de juger de l'évolution et essayer de préciser l'étiologie.

- L'opéré ne se plaint que d'une digestion un peu lente.
- L'état général est bon : TA = 11/7, Il = 80, O° = 37.

Le bilan biologique.

- L'étude de l'acidité gastrique est pratiquée le 26 et le 27/3.

26 mars : Test à l'Histamine

	Volume	Acidité Libre		Acidité Totale	
		g Hcl/L	mEq/L	g Hcl/L	mEq/L
1° Tube (A basale)	100 ml	néant	néant	2,41	66
2° Tube	5 ml	0,780	21,2	2,04	55,6
3° Tube	15 ml	néant	néant	2,26	61,9
4° Tube	60 ml	1,66	45,4	2,51	68,7
5° Tube	90 ml	0,75	20,5	1,35	36,9
6° Tube	40 ml	0,80	21,9	1,76	48,2
7° Tube	70 ml	0,70	19,1	1,62	44,3

fig. 6

7 mars : Test à l'Histamine

	Volume ml	Acidité Libre		Acidité Totale	
		g Hcl/L	mEq/L	g Hcl/L	mEq/L
1° Tube (base)	80	néant	néant	2,34	64,1
2° Tube	140	néant	néant	1,56	42,7
3° Tube	45	néant	néant	1,26	34,5
4° Tube	60	néant	néant	0,74	20,2
5° Tube	55	néant	néant	0,94	25,7

fig. 7

Les dosages urinaires de l'acide 5 hydroxyindol acétique effectués le 23/3, le 7/4 et le 9/4 sont normaux par rapport aux normes de référence du laboratoire de dosage. :

DATES		5 HIAA/24 h (en μ g)
le 23/3	=	1995
le 7/4	=	2670
le 9/4	=	1545

Normales adultes = 700 à 7 800 μ g/24 h

Le transit baryté pratiqué vers la fin mars, montre une stase gastrique prolongée avec un arrêt de la baryte au niveau de la pyloroplastie.

L'artériographie bi-sélective coeliaque et mésentérique supérieure n'a rien montré de particulier. Notons lors de cette exploration du 5.04.69 un malaise avec pâleur, sueur, et collapsus réversible (TA = max 7).

A cette époque la stase gastrique radiologique prolongée fait craindre une évolutivité de l'affection et on propose une réintervention exploratrice. Celle-ci est pratiquée le 9 IV 69 (Pr. STOPPA, MM. Pietri, Caron et Abourachid).

L'aspect macroscopique de la région pylorique n'est pas inquiétant. L'estomac, le grêle (déroulé deux fois) la région coeco-appendiculaire, le colon droit ne montrent rien de suspect. On ne trouve pas d'autre nodule métastatique dans l'épiploon. De nombreux prélèvements sont examinés extemporanément dont les ganglions ilio-coeco-appendiculaires (qui paraissent jaunâtres) de la région coeliaque, de la région sous pylorique, de la région du pédicule hépatique. L'aspect du foie et de la rate est banal.

Malgré l'aspect négatif de cette exploration, on décide de pratiquer

une gastroduodénectomie de principe à cause de la stase et "en espérant" qu'il s'agisse d'un micro carcinoïde de la région antrale puisque la "métastase" trouvée précédemment était située dans l'épiploon sous jacent ; donc ablation de l'antra et du bulbe duodénal suivie d'une anastomose termino-terminale gastro-duodénale protégée par une gastrostomie temporaire.

L'abdomen est refermé sur lames de caoutchouc et la pièce opératoire ainsi que les nombreuses biopsies réalisées sont adressées au laboratoire pour étude histologique approfondie.

Voici le compte-rendu du Prof. A. Smadja, chef de service d'anatomopathologie du C H U D'ALGER.

"La pièce d'antrectomie n'a rien montré au niveau de l'anastomose gastro-duodénale. En revanche, nous avons trouvé sur un des prélèvements... une petite formation tumorale non limitée faite de cordons de petites cellules à noyau rond irréguliers, disposés dans la muqueuse et la sous-muqueuse de la paroi gastrique.

La structure histologique de cette tumeur est celle d'un carcinoïde (mais l'argentation est complètement négative).

Cette structure est très semblable à la métastase ganglionnaire découverte il y a quelques mois. Par ailleurs, le foie est normal, le rein présente quelques rares dépôts hyalins dans la paroi du peloton vasculaire de quelques glomérules. Les prélèvements cutanés sont le siège de discrètes lésions de capillarité. Quant au reste des prélèvements ganglionnaires, ils sont normaux".

Puis il conclut "nous avons retrouvé... une tumeur endocrine soit carcinoïde, soit tumeur de Zollinger dans la paroi de l'estomac. S'agit-il d'une tumeur primitive ? S'agit-il d'une autre métastase ? Il nous est impossible de trancher".

Les suites opératoires sont favorables et permettent la sortie de Monsieur STO... le 24 IV sous la surveillance de son Médecin traitant avec des rendez-vous de consultation dans le Service pour bilans

clinique, radiologique et biologique ; ceci afin de dépister la survenue éventuelle de métastases hépatiques capables d'occasionner un syndrome carcinoïdien :

Le 21 avril 69 :

- le dosage urinaire de 5 HI AA = 1 860 Mg/24 h.

Le 27 mai 69 :

- pas de troubles fonctionnels importants : un petit malaise digestif après les repas.
- bon état général : a pris un kilo en un mois.
- palpation abdominale gauche un peu douloureuse.
- transit baryté gastro-duodénal : bonne évacuation au niveau de la bouche un discret degré de stomatite.

On propose au malade de subir une cure de 10 jours d'oxyferriscorbone salique (deux ampoules en intraveineuse quotidienne) et de poursuivre les pansements gastriques qui lui avaient été recommandés lors de la première hospitalisation (bismuth alterné avec des cures de prise de ferments digestifs du type pantozyme).

Le 12 novembre 69 : (à l'occasion d'une sclérose des hémorroïdes).

- aucun trouble digestif.
- excellent état général.
- transit baryté gastro-duodénal : semble montrer un refoulement de l'ensemble de la tranche anastomotique et du grêle sous jacent par une hépatomégalie.
- 5 HI, AA = 540 Mg le 18.11.69
- numération, formule sanguine - vitesse de sédimentation - bilirubine - urée sanguine - ionogramme et cholestérol sanguin tout est normal.

Le 4 mai 70 :

- rien d'inquiétant sur le plan fonctionnel : une douleur ; le malade travaille déjà (à mi-temps).

- maintient de l'état général.
- l'examen clinique est normal.
- le transit baryté gastro-duodéal: bon fonctionnement de l'anastomose, discrète stomatite avec des plis gastriques larges - hépatomégalie.
- 5 HI AA = 5/5 6/5 7/5/70
µg/24 h 3790 3050 2880

Le 13 avril 71 et le 15 avril 71 :

- quelques troubles subjectifs de type asthénie, douleurs épigastriques vagues.
- maintient de l'état général.
- examen clinique normal.
- bon fonctionnement de l'anastomose gastro-duodéal au transit baryté.
- bilan biologique normal.
5HIAA = 1 670 µg/24 h le 16/4/71.

Le 11 septembre 73 et le 15 septembre 73 :

- se plaint de vagues douleurs abdominales du flanc gauche. Episode diarrhéique : isolé d'asthénie.
- mais état général bon, température normale, pas d'amaigrissement notable.
TA = 11/8 Π = 60
- transit gastro-duodéal : bon fonctionnement de l'anastomose avec plissement un peu hypertrophié du moignon.
- foie : biologie normale - scintigraphie (centre Oscar de Lille).
12.9.73 hépatomégalie surtout du lobe droit mais fixation homogène sans zone lacunaire : donc une hépatomégalie de type cyrrhotique et non métastatique.
- biologie
5HI AA = 10,7 µg/24 h (C H U d'AMIENS).
pouvoir sécrétagogue des urines demandé.

Le 19 février 74 :

Consultation clinique = bon état de santé stationnaire. Pas de perte de poids. Aucun trouble digestif. Pas de syndrome carcinoïdien biologique.

CONCLUSION :

Il s'agit ici d'un micro carcinoïde de la paroi antérieure de l'antre gastrique révélé par l'examen histologique d'une métastase ganglionnaire épiploïque trouvée à l'occasion d'une intervention antérieure pour perforation deux fois itérative d'un ulcère bulbaire chronique. La tumeur primitive ne fut découverte que par l'examen histologique de la pièce d'antro-duodénectomie réalisée de principe quelques mois plus tard. Entre les deux interventions une enquête biologique approfondie avait permis d'éliminer un syndrome de Zollinger-Ellison et de trouver des taux urinaires d'A-5 HIA largement supérieurs à la normale.

La guérison se maintient depuis près de 5 ans.

M. STO... Louis

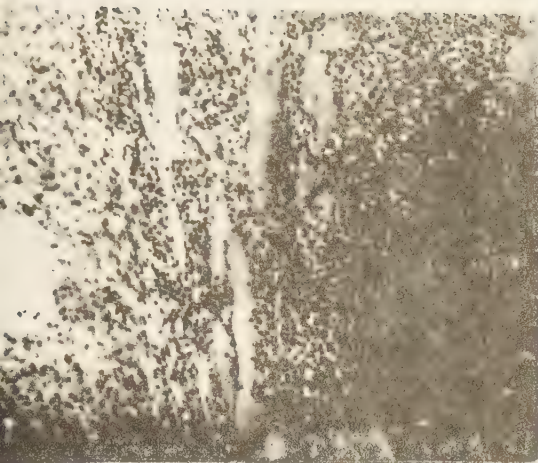


Fig. 8

Métastase ganglionnaire
(grand épiploon)

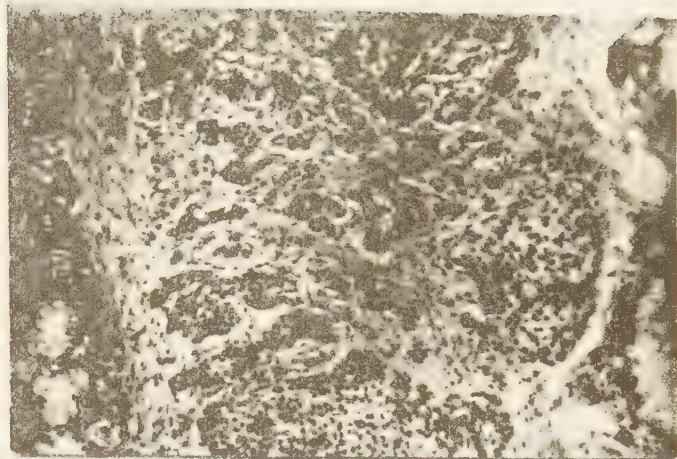
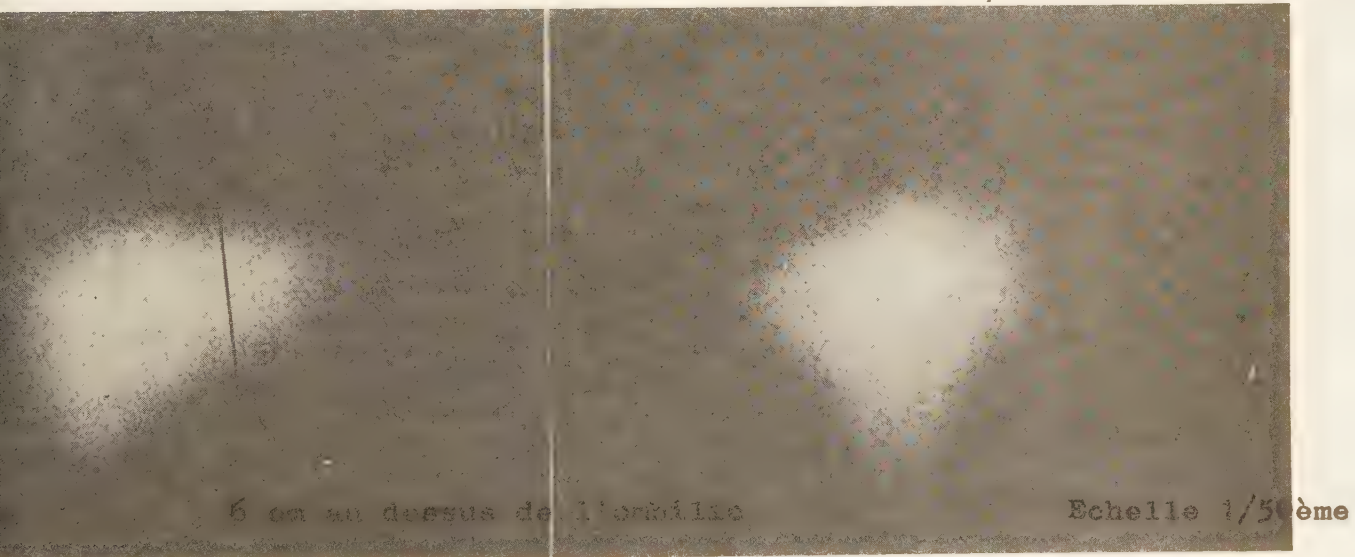


Fig. 9

Tumeur carcinoïde primitive
(antre gastrique)

11,5 cm au dessus de la xiphoïde : 20 cm



Face en décubitus

Profil droit

Fig. 10

SCINTIGRAPHIE HEPATIQUE AU SULFURE DE TECHNETIUM

fixation normale
(1e 12 septembre 1973)

Madame CLÉ... Lucette, 42 ans, est admise à la Clinique Chirurgicale Universitaire d'AMIENS, le 14/3/1969 pour bilan d'une masse abdomino-pelvienne découverte lors d'une consultation pour vomissements avec diarrhée.

Dans ses antécédents : des épisodes "de crise de foie" à répétition avec diarrhée et vomissements, découverte d'un goître à l'âge de 16 ans, une pleurésie gauche en 1947, réaction allergique eczématiforme, sur le plan gynéco-obstétrical : trois grossesses bien menées mais irrégularité menstruelle fréquente avec dysménorrhée.

Le début précis de la maladie actuelle est difficile à préciser, la malade n'ayant pas été beaucoup gênée par l'affection. Mais depuis trois à quatre mois, en même temps que ses règles devenaient de plus en plus irrégulières, elle a constaté un certain degré de gonflement abdominal. Elle se sentait de plus en plus asthénique et accusait un faible amaigrissement, malheureusement non chiffré.

À l'entrée, un signe physique domine l'examen : la perception des masses abdomino-pelviennes surtout à droite. Elles sont volumineuses, comblant le pelvis ; aux touchers pelviens avec palper, elles plaquent l'utérus contre la symphyse pubienne ; la limite supérieure, bien que floue, décrit un arc de cercle à convexité antéro-supérieure, de même que la matité perçue à leur niveau ; elles sont indolores à la palpation et semblent indépendantes de l'utérus. Le col est sain.

L'état général est bien conservé malgré une fièvre à 38° C, légère asthénie et discret amaigrissement. Le pouls est de 84 par minute et la tension artérielle à 15/7.

L'examen somatique est satisfaisant : un discret ballonnement abdominal, le foie n'est pas perçu, intégrité du système splénoganglionnaire, l'auscultation cardio-respiratoire est normale.

Devant ces masses abdomino-pelviennes avec leurs caractères, le diagnostic de tumeurs pelviennes est posé. L'association à des troubles de règles signe l'origine génitale en particulier ovarienne.

Quelques explorations sont pratiquées pour préciser l'étiologie et faire le bilan du retentissement tumoral : l'hystérosalpingographie dans la période apyrétique après avoir éliminé une grossesse par une réaction immunologique, montrait un utérus de volume normal assez haut situé dans la cavité abdominale avec deux trompes très refoulées vers le haut dans l'abdomen, étirées, mais perméables.

L'urographie intra-veineuse mettait en évidence une compression urétérale bilatérale prédominante à droite.

Le bilan biologique était normal, de même que le cliché pulmonaire.

Devant cette symptomatologie, le diagnostic de kystes ovariens compliqués est posé et l'intervention chirurgicale est réalisée le 31/3/1969. Elle aboutit à une hystérectomie totale avec appendicectomie.

Compte-rendu du Pr. STOPPA :

"Deux volumineux kystes ovariens multilacunaires, l'un gros comme une tête de fœtus, l'autre comme une tête d'adulte, tous les deux sont sûrement bilobés. Le kyste droit est tordu d'un quart de tour ; il est plus gros que le gauche. C'est lui qui a quitté la cavité pelvienne pour devenir abdominal. Il y a sur le dôme utérin, le long des paramètres et sous le péritoine du Douglas, des ponctions, des microkystes noirâtres qui évoquent nettement l'étiologie endométriosique. Ponction : liquide chocolat en faveur d'un kyste goudron, par endométriose génitale. L'appendice est incorporé dans

la paroi du kyste ovarien droit.

Hystérectomie totale de sécurité avec ovariectomie bilatérale et appendicectomie. Fermeture du vagin, fermeture de l'abdomen sans drainage".

L'examen histologique confirme le diagnostic d'endométriose génitale ; par ailleurs, il retrouve un appendice porteur d'un petit foyer d'endométriose sur sa paroi et sur sa pointe un carcinoïde caractéristique prenant la réaction argentaphile et argento-réductrice.

Aucun élément du syndrome carcinoïdien recherché après la connaissance de ce compte-rendu histologique, n'est retrouvé : notamment pas de flush syndrome, pas d'élévation anormale de l'A.5.H.I.A .

Les suites opératoires furent simples, ce qui permit la sortie au 12ème jour post-opératoire.

Bonne santé apparente . .

En résumé :

Un petit carcinoïde de l'apex appendiculaire, de découverte fortuite lors d'un examen systématique de l'appendice réséqué à l'occasion d'une intervention pour endométriose pelvienne diffuse.

Aucun signe de la maladie depuis cinq ans.

OBSERVATION N° 5

C'est pour hémorragie digestive sévère que Monsieur DUP... Henri, 81 ans, est hospitalisé le 25 avril 1970 dans le Service du Professeur STOPPA.

On notait dans ses antécédents : un infarctus du myocarde antéro-latéral depuis dix ans et la notion d'une pancréatite aigüe trois ans auparavant.

L'hémorragie digestive est survenue au cours d'un syndrome douloureux épigastrique ayant débuté il y a six jours. Elle a commencé par une hématomèse de grande abondance et récidivante qui a été suivie tardivement d'un mélaena.

A l'entrée, le malade était à l'évidence anémique : pâle, tachycarde avec une numération formule d'urgence à 2 550 000 globules rouges, hématocte à 21 p. 100, pouls à 96, tension artérielle à 15/6. Pendant qu'on apprécie l'état somatique et que l'on met en route une réanimation, on réalise un transit baryté oeso-gastro-duodénal : ce premier bilan radiographique semble montrer une ulcération de la face postérieure de l'estomac. Mais ceci n'est pas l'opinion des radiologistes qui conseillent de réaliser de nouveaux clichés. Sur ceux-ci ils suspectent l'existence d'une tumeur infiltrante du pôle supérieur de l'estomac.

La persistance d'un mélaena récidivant oblige à une laparotomie exploratrice après l'échec du cooling. Cette exploration a lieu le 15/5/70. (Prof. STOPPA, Dr. ABOURACHID).

Au niveau de l'estomac, une gastrotomie est réalisée. Elle permet d'individualiser trois ulcères très hémorragiques de la face postérieure gastrique, dans la région sous cardiale, correspondant à peu

près aux images constatées sur le premier transit baryté de l'estomac. Ces exulcérations (n'intéressant que la muqueuse) mesurent la plus étendue 10 - 12 mm de diamètre, les deux autres environ 5 mm de diamètre chacune. D'autres exulcérations minimales sont retrouvées le long de la petite courbure au niveau de l'antrum.

Les trois ulcères jeunes de la face postérieure sont excisés après splanchiectomie droite avec résection du semilunaire droit. Une hémostase soignée suit ce temps opératoire qui se termine par fermeture de la gastrotomie initiale et réalisation d'une gastrotomie temporaire.

A l'exploration totale de la cavité abdominale et du tube digestif en particulier, on découvre sur la première anse du jéjunum, au niveau de sa face antérieure près du bord antimésentérique, à 7 - 8 cm en aval de l'angle duodéno-jéjunal, un nodule d'environ 7 mm de diamètre enchassé dans la paroi.

Il en est pratiqué une résection limitée. Ce prélèvement est adressé au laboratoire ainsi que les ulcères excisés.

L'examen histologique identifie le nodule à un carcinome jéjunal et les ulcères de l'estomac à des ulcères jeunes sans signes de dégénérescence maligne.

Aucun élément du syndrome carcinoïdien clinique ou biologique n'est retrouvé.

Excellentes suites opératoires ayant permis la sortie au 20ème jour après l'intervention.
Bonne santé apparente. Il n'y a plus d'hémorragie digestive.

En résumé :

Découverte fortuite d'un petit carcinoïde de la première anse jéjunale à l'occasion d'une intervention pour ulcération gastrique.

Aucun signe de la maladie après résection limitée réalisée au cours de la même intervention il y a quatre ans.

OBSERVATION N° 6

C'est pour des douleurs abdominales prédominantes dans la F.I.D. , évoluant depuis 15 jours, que l'enfant PAR... Luc, âgé de 13 ans est admis le 4 février 1961 dans le Service du Dr. P. ROUGE de l'Hôpital Général de Senlis.

En fait, l'enfant dit avoir des "maux de ventre" depuis toujours : mais que ces douleurs sont plus intenses depuis deux semaines. Elle ne s'accompagnent : ni de vomissements, ni de diarrhée. Par ailleurs, cet interrogatoire permet de retrouver quelques antécédents chez ce jeune malade : maladies d'enfance d'évolution bénigne : variole , rougeole, coqueluche, un psoriasis à l'âge de 5 ans. Ensuite en 1960, une fracture fermée de deux os de la jambe droite provoquée par une chute à l'école et ayant nécessité un plâtre de deux mois et demi.

Enfin, depuis une dizaine de jours, constatation d'une petite hématurie, faite de trois gouttes de sang à la fin de miction, sans dysurie ni brûlure mictionnelle, mais associée à une pollakiurie diurne.

Ces troubles urinaires ont fait l'objet, quelques jours avant son hospitalisation, d'un bilan biologique (Cytologie, Bactériologie et chimie des urines, globules rouges et hémoglobine, globules blancs et formule leucocytaire, vitesse de sédimentation) au laboratoire Senlisien de Biologie Médicale du Dr. G. ROUCHY et qui a révélé l'existence le 21/1/61 dans les urines de quelques entérocoques et quelques staphylocoques, d'une hématurie microscopique, de quelques sédiments d'urates avec nombreux filets de mucus sans pyurie et un PH acide à 5,6. Donc, dysurie basse vraisemblablement provoquée par des dépôts d'urates favorisés par une acidité urinaire très marquée.

Une urographie intra-veineuse pratiquée, montrant par ailleurs des reins et des voies urinaires morphologiquement et fonctionnellement intacts sans image d'un obstacle.

Quand on examine l'enfant à l'entrée, le 4/2/61, le seul

élément à signaler, c'est la douleur de la fosse iliaque droite que l'on retrouve à la compression et à la décompression ; mais aussi à la palpation de la F.I.G.

Son état général est satisfaisant : T° = 37°4 , un pouls à 76, TA = 10/6. Le coeur bat régulièrement, sans souffle ni bruit surajouté. La percussion et l'auscultation pulmonaires sont normales, ainsi que les vibrations vocales.

Le reste de l'examen somatique n'apprend rien de particulier.

Quelques examens biologiques sont demandés en urgence : la numération globulaire dénombre 4. 180. 000 globules rouges, 10. 000 globules blancs répartis en 51 p. 100 de polynucléaires neutrophiles, 26 p. 100 de petits lymphocytes, 13 p. 100 de grands lymphocytes et 10 p. 100 de monocytes.

Le temps de saignement est de 2'30". Dans les urines, il n'y a ni albumine, ni sucre. A cause de la notion de l'hématurie, une recherche de sang dans les urines est demandée : mais revient négative.

L'intervention est pratiquée en urgence pour appendicite.
C.R Docteur ROUGE.

Appendicectomie

Mac Burnay - débridé secondairement vers le haut, grosse distension du grêle et du caecum qui gêne pour extérioriser un appendice latéro-caecal externe implanté très haut par suite d'une plicature du caecum.

Le bout de l'appendice est blanchâtre, épaissi, gros comme une noisette.

Ablation au thermocautère, enfouissement au lin. Pas d'exploration - 4 plans - Agrafes.

Pièce au Labo.

Le diagnostic de tumeur carcinoïde est une découverte de l'anatomo-pathologiste.

C.R. Docteur DUPERRAT

Appendice

La pointe de l'appendice est le siège d'une tumeur carcinoïde à cellules de Kultchitzky, cette tumeur est bien limitée.

Les suites opératoires sont très simples, car le retour du transit intestinal et la belle cicatrice opératoire permettent l'ablation des agrafes et la sortie du malade au 6e jour après l'opération.

L'évolution :

Les Parents, un peu affolés par la nouvelle de la tumeur ont fait subir à l'enfant des séances de radiothérapie, malgré l'information qui leur avait été donnée à propos de cette découverte.

Quant au jeune homme, il a continué à aller bien, s'est marié et se trouverait actuellement au Canada.

Conclusion :

Un carcinoïde de l'appendice s'étant révélé par une symptomatologie d'appendicite subaiguë a été découvert macroscopiquement sous la forme d'une infiltration blanchâtre anormale et prouvée par l'examen histologique. Quatorze ans se sont écoulés, la guérison se maintient, l'appendicectomie pour carcinoïde apexien vu tôt a donc été suffisante ici.

N° d'Observation	Age (années)	Sexe	Symptomatologie clinique		Constatactions opératoires							Histologie	A. M. I. A.	Opération	
			Syndrome carcinoidien	Diagnostic préopératoire	Tumeur primitive -siège -affection assoc.	Métastases -ganglion -foie	Examen extemporané	Type d'opération	Examen						
1.	60	Fém.	oui	néoplasme digestif métastasiant, carcinoïde probable.	-jéjunum terminal -non	-oui -oui	lympho-sarcome	hémi-colectomie droite	+	+	+	lobectomie	survie de 3 ans		
2.	20	Fém.	absent	appendicite aiguë	-pointe de l'appendice -non	-non -non	-	appendicéctomie	++	++	N.	-	excellente (14 ans)		
3.	40	Masc.	absent	ulcère perforé, à 2 ^e récurrence	-antre gastrique (2 ^e opération) -ulcère perforé du bulbe duod.	-oui (épiploon)	+	résection gais gastrectomie	++	0	N.	oui	guéri (14 ans)		
4.	42	Fém.	absent	kystes ovariens coal.	-appendice, -endométriose	-non -non	-	appendicéctomie	++	++	N.	-	guéri (1 an)		
5.	61	Masc.	absent	hémorragies digestives	-jéjunum, -ulcères jeunes (estomac)	-non -non	-	résection	++	++	N.	-	guéri de la maladie		
6.	13	Masc.	absent	appendicite subaiguë	-a, ex appendiculaire -non	-non -non	-	appendicéctomie	++	++	N.	-	guéri (13 ans)		

compl. : compliqués, ++ : caractéristique, N. : négatif, 1^{er} 2^e : deuxième

III.

E T U D E D E S C A R C I N O I D E S

=====

D I G E S T I F S .

=====

N O T I O N S D E L I T T E R A T U R E .

=====

I) H I S T O R I Q U E .

II) S Y M P T O M A T O L O G I E C L I N I Q U E .

III) E X A M E N S C O M P L E M E N T A I R E S .

IV) P R O B L E M E S D I A G N O S T I Q U E S .

V) C A R A C T E R E S A N A T O M I Q U E S .

VI) E T I O P A T H O G E N I E - P H Y S I O P A T H O L O G I E .

VII) T H E R A P E U T I Q U E - E V O L U T I O N .

I

H I S T O R I Q U E

Bien que connue depuis 1868, grâce à la description de LUBARSCH, l'histoire des carcinoïdes digestifs resta longtemps celle de tumeurs bénignes, sans cadre nosologique particulier. Il faudra en effet près d'un demi-siècle pour que d'une part, on se dissuade de leur apparente bénignité et d'autre part, on leur reconnaisse un syndrome endocrino-métabolique dû au caractère fonctionnel sécrétoire que peuvent revêtir certaines de ces tumeurs.

Aussi est-il classique de décrire dans l'histoire des carcinoïdes, deux périodes d'inégale importance : la première qui va de la découverte à la troisième décade du vingtième siècle, est celle où le diagnostic était exclusivement histologique, aucun signe clinique n'étant particulièrement rattaché à la maladie (période anatomo-pathologique pure) ; dans la deuxième, qui commence vers 1931, une symptomatologie générale, plus ou moins spécifique, est observée chez certains sujets porteurs de carcinoïdes digestifs avec métastases hépatiques : cliniciens et biologistes tendent de plus en plus à penser qu'il existe une liaison de type endocrinien entre la tumeur, ses métastases et les manifestations cliniques. (Période anatomoclinique et biologique).

Les travaux de la période préclinique sont donc dus essentiellement aux anatomopathologistes, ceux-ci travaillent sur des prélèvements des interventions chirurgicales pratiquées pour tout autre chose ou lors des autopsies scientifiques ou médico-légales.

En 1867, LANGHANS a signalé la découverte, au niveau de l'épithélium iléal d'une tumeur polypoïde de nature infiltrante.

Mais c'est à LUBARSCH (94) que revient la première description ana-

tomopathologique : il décrit en 1888, sous le terme de "petit carcinome du tube digestif" une tumeur jaunâtre, siégeant dans la sous-muqueuse digestive et constituée de cellules de petite taille. L'auteur allemand et d'autres après lui, crurent longtemps à l'évolution débonnaire de ces "petits carcinomes".

Ainsi, en 1905, pour mettre l'accent sur ce long potentiel évolutif, OBERNDORFER (109) le baptisa "tumeurs carcinoïdes", dénomination qui, quoique caduque, est encore adoptée de nos jours.

La contribution histologique a été apportée par de nombreux travaux : ceux de NICOLAS qui en 1890, reconnut les cellules claires de l'épithélium intestinal ; ceux de KULTCHITZKY qui, sept ans après, décrit ces cellules et leur donna son nom et ceux de SCHMIDT qui, plus tard, mit en évidence la chromatophilie des cellules de KULTCHITZKY.

Mais c'est à GOSSET et surtout à P. MASSON (99) de 1914 à 1920 que l'on doit la filiation entre les cellules des tumeurs carcinoïdes et celles décrites par les auteurs précédents.

Après avoir montré la propriété commune que possèdent ces deux groupes cellulaires de réduire à l'état métallique le nitrate d'argent ammoniacal MASSON arriva à la conclusion que, sur le plan histologique, les tumeurs carcinoïdes étaient caractérisées par les cellules argentaffines dérivées des cellules de KULTCHITZKY qui siègent au fond des glandes de LUBERKUHN de l'épithélium gastro-intestinal.

Ceci explique les nombreuses appellations : cellules claires, cellules de KULTCHITZKY-MASSON, cellules entéro-chromaffines.

A la période anatomique pure, fait suite une étape anatomo-clinique et biologique pendant laquelle la tumeur carcinoïde cesse d'être considérée comme une trouvaille histologique.

En effet, les années qui suivent la découverte de MASSON, vont être d'un grand apport sémiologique, pronostique et physiopathologique. Des lésions plus ou moins spécifiques notamment cutanéomuqueuses,

cardio-vasculaires droites et respiratoires sont décrites chez des malades atteints de carcinoïdes (dont le diagnostic reste encore anatomo-pathologique). Chez ces mêmes sujets, on découvre, contrairement à l'opinion commune, l'existence des métastases carcinoïdes au niveau du tissu lymphatique ganglionnaire, mésentérique et hépatique. Parallèlement évoluent des travaux histochimiques et biologiques faisant progresser les connaissances sur la nature de la sécrétion tumoro-métastatique.

Nous allons rappeler quelques unes des nombreuses publications qui marquent cette période.

1927 : HEINE constate des signes cliniques inexpliqués chez un carcinoïdien, mais croit à une coïncidence fortuite.

A la même époque sont publiés les travaux de LECENT, de GOVAERTS.

Deux observations sont particulièrement intéressantes à signaler : en 1931 : SCHOLTE A. J. publie à Amsterdam un cas d'un carcinoïde du grêle avec métastases hépatiques associé à un angiome cutané de type télangiectasique et à une sténose pulmonaire.

Les travaux de ARNET & LONG datent de la même année.

En 1933, CASSIDY (34) décrit des troubles vaso-moteurs périphériques chez un sujet atteint de carcinoïde.

Citons encore SELBERG en 1940, qui publie 53 observations de carcinoïdes digestifs dont neuf avec métastases ; CURRENS, MILLEMAN (1943), KINNEY & WHITE (1945). MOULONGUET, DEBRAY & DOBKOVITCH qui à l'occasion d'un cas clinique présente un travail commenté dans le journal de chirurgie.

Mais c'est aux auteurs Suédois BJÖRK, AXÉN & THORSON (156) qu'on doit en 1952, l'observation princeps du syndrome clinique des tumeurs carcinoïdes digestives.

Chez un garçon de 19 ans présentant des accès vaso-moteurs à prédominance faciale, une dyspnée asthmatiforme et des signes stétho-acoustiques droits : un souffle systolique et un roulement latérosternal, on pratique une angiographie. Le patient meurt au cours de cette explo-

ration. A l'autopsie on decouvre, associees à un carcinoïde de l'iléon, des métastases ganglionnaires et hépatiques, une sténose serrée de l'orifice de l'artère pulmonaire et des lésions diffuses d'endocardite droite avec insuffisance valvulaire tricuspidiennne par rétrécissement. La même année des constatations analogues sont faites par WALDENSTROM & LJUNBERG en Suède ; THORSON, NORDENFELD & LJUND.

En 1953, ignorant les publications Suédoises, deux Suisses ISLER & HEDINGER (78) rapportent trois observations comparables et parviennent à la conclusion que cette association n'est pas fortuite. Cette opinion est affirmée par BJORCK, THORSON, BJORKMANN & WALDENSTROM qui sur 16 cas dont 4 personnels reconnaissent un lien entre la tumeur carcinoïde, les accès vaso-moteurs et les alterations du coeur droit (syndrome de BJORCK).

L'Hypothèse d'un facteur sécrété par la tumeur et responsable de ces troubles, est émise.

Plusieurs publications faisant état d'association symptomatique cardiaque, respiratoire et cutanée aux tumeurs carcinoïdes sont faites ; l'ensemble de ces troubles et des accidents mécaniques reçoit le nom de carcinoïdose en 1954 par WALDENSTROM.

Le problème restait de trouver le lien entre la tumeur et les manifestations qui lui étaient associées.

Un essai d'explication va être tenté grâce aux travaux des biologistes. En 1953, ERSPAMER (51) montre que l'enteramine (qu'il avait isolée 20 ans plus tôt des cellules de KULTSCHITZKY) et la sérotonine (isolée par RAPPORT (129) en 1948 dans le serum de boeuf), n'étaient qu'une seule et même substance à savoir la 5 hydroxytryptamine (5 H.T).

La même année LEMBECK (92) decouvre des taux élevés de la 5 H.T dans les tissus des malades atteints de carcinoïdes : tissu tumoral, métastases, sang.

PERNOW & WALDENSTROM (121) font la même constatation en 1954 chez deux malades porteurs de tumeurs carcinoïdes et attachent de l'importance

à ces élévations anormales de taux de sérotonine.

Citons encore HEGGLIN, LANGEMAN, PAGES (1955) qui constatent chez ces malades l'augmentation dans les urines des métabolites de sérotonine notamment l'acide 5 hydroxy-indol-acétique (A.5.H.I.A ou 5.H.I.AA) UNDEFRIEND, SJOERDSMA & collaborateurs qui décrivent le métabolisme de la sérotonine.

Depuis ces découvertes, des travaux sur les carcinoïdes n'ont cessé de passionner les chercheurs tant cliniciens que biologistes. Des tumeurs carcinoïdes habituellement signalées dans la région iléo-coecale sont décrites sur d'autres segments du tube digestifs : gros intestin, rectum, duodénum, estomac voire oesophage. Sont signalées aussi des localisations extra ou paradigestives (pancréas, voies biliaires, bronches, gonades et médiastin) ; des associations à d'autres maladies digestives ou non.

L'équipe de GEOFFROY (58,59,60) poursuit depuis plus de 15 ans d'importants travaux anatomoclinique et biologiques (dès 1957).

Les aspects histologiques ont beaucoup bénéficié des travaux de PAGES (112,113), auteur de la théorie uniciste tendant à regrouper les carcinoïdes dans une même famille issue d'une origine embryologique commune : cellules claires du système endocrinien périphérique diffus de FEYTER.

Les propriétés physicochimiques et pharmacodynamiques de la sérotonine son incidence dans les carcinoïdes sont étudiées par plusieurs auteurs dont : A. PAGES, G. BRUNE & V. SILL, R. F. MACADAM, N. H. HAMILTON, B.B. BROWN, GARATTINI & VALZELLI, DEJUX.

D'autres substances suspectées font aussi l'objet de nombreux travaux, non pas tant l'adrénaline, l'histamine ni les prostaglandines mais surtout les substances peptidiques du groupe des plasmakinines (bra-

dykinine et dérivés) : ZEITLIN & SMITH (174,175), OATES, PETTINGER & DOCTOR (108), PAUPE (116). Ces travaux ont comme point de départ la constatation de taux élevés de bradykinine dans le sang des patients atteints des carcinoïdes et spécialement lors des flush syndrome et la découverte dans le tissu tumoral d'une enzyme la kallikréine.

Quoi qu'il en soit, le mécanisme étiopathogénique et physiopathologique demeure mystérieux et la liste des substances n'est sans doute pas close pour trois raisons : les substances incriminées jusqu'à présent ne permettent pas d'expliquer isolement ou communément tous les signes de la carcinoïdose ; l'utilisation des produits antagonistes ou inhibiteurs n'amène pas la régression des signes ; on observe des carcinoïdes avec des métastases hépatiques sans hyperbradykininémie ni hyperproduction de la sérotonine ni de ses métabolites dans le sang ou dans les urines.

Trois aspects peuvent être retenus de cet aperçu historique : passage d'une notion anatomique à une maladie anatomoclinique et biologique. Changement d'opinion sur l'évolution de ces carcinoïdes et enfin début d'analyse étiopathogénique et physiopathologique.

Tout n'est donc pas encore dit sur les carcinoïdes et les travaux du 73e congrès de l'Association Française de Chirurgie (27 - 30/9/1971) relatifs à ces tumeurs résumés par JOUANNEAU & MALAFOSSE (82) insistent au septicisme quant à l'évolution de ces néoplasmes et mettent l'accent sur l'intérêt d'une identification précoce, exacte pré ou per opératoire, seule susceptible à l'heure actuelle de guérir ou de donner une survie honorable au malade par une exérèse suffisamment large du complexe tumoro-métastatique.

II.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Les circonstances qui conduisent à la découverte des tumeurs carcinoïdes du tube digestif sont variables.

La symptomatologie inaugurale dépend d'une part, de l'aspect anatomique de la masse tumorale et de ses métastases éventuelles : le siège et le volume de la tumeur conditionnant l'importance ou la discrétion des troubles mécaniques loco-régionaux, l'existence des métastases notamment hépatiques pouvant entraîner des perturbations diverses en particulier au niveau de la morphologie et de la physiologie du foie et des voies biliaires ; d'autre part, elle sera fonction de l'état fonctionnel sécrétoire du complexe tumoro-métastatique, responsable du syndrome carcinoïdien.

A ces deux facteurs essentiels il convient d'ajouter le facteur temps : une évolution assez longue étant souvent nécessaire pour que l'on trouve réunis les principaux signes de la carcinoïdose digestive, mais empressons-nous de le dire, ceci n'est pas indispensable.

Ces conditions d'apparition étant rappelées, nous pouvons schématiquement reconnaître deux phases dans l'évolution d'une tumeur carcinoïde du tube digestif.

Dans la première : purement tumorale, les signes d'appel sont nuls ou constitués de manifestations impersonnelles communes à toutes les tumeurs ; le diagnostic de la maladie sera fait à l'examen histologique sur des prélèvements effectués lors d'une exploration chirurgicale, d'une intervention pour affection associée ou lors d'une autopsie.

La deuxième phase est celle où à côté des troubles loco-régionaux dus aux caractères anatomiques de la tumeur, un syndrome carcinoïdien peut venir révéler l'infection.

Cette classification en deux phases n'est pas univoque : un carcinoïde peut durer toute une vie sans donner de syndrome carcinoïdien d'une part, et d'autre part des syndromes carcinoïdiens d'emblée ont déjà été signalés. Cette schématisation a cependant l'avantage de faire étudier séparément les lésions mécaniques locales et les éléments du syndrome carcinoïde.

A - PHASE PUREMENT TUMORALE

La phase purement tumorale est d'une grande importance, non seulement la découverte de la tumeur en ce moment met le malade à l'abri d'une évolution fâcheuse, par une exérèse chirurgicale limitée mais aussi parce que, comme le signalent JOUANNEAU et MALAFOSSE (82) au 73e Congrès de Chirurgie, les lésions d'expression locales sont de beaucoup les plus nombreuses.

De plus, toujours selon les auteurs du rapport de ce Congrès fondé sur 170 observations, 90 p. cent des cas sont révélés par une symptomatologie digestive, contrairement à l'opinion classique qui attribuait aux carcinoïdes digestifs de découverte fortuite une forte proportion.

A) Les troubles digestifs quand ils existent sont de type varié. On rencontre souvent des douleurs abdominales et des troubles du transit diarrhées, nausées avec vomissement, des accidents obstructifs récidivant rarement une hémorragie digestive et occasionnellement un syndrome aigu d'occlusion, de perforation ou d'unfarcus intestinal. Rappelons-le aucun de ces symptômes n'est spécifique.

La douleur est la plus fréquemment rencontrée des manifestations locales mais peut manquer. Elle peut revêtir des formes variées selon la masse tumorale et sa topographie. Elle est, soit isolée, soit associée au niveau de l'estomac et du basoesophe, il s'agit habituellement de vague douleur abdominale ou d'une sensation de pesanteur. Rarement elle prend la forme d'une brûlure ou d'une crampe épigastrique.

Les carcinoïdes du duodeno-pancréas entraînent rarement une

symptomatologie douloureuse. Celle-ci, quand elle existe se projette souvent au niveau de l'épigastre.

Au niveau du grêle, on a soit de vague douleur abdominale simulant une affection gastrique ou colique, soit une douleur à type de colique péri-ombilicale, de courte durée mais répétitive, rarement une douleur suraiguë évoquant un syndrome occlusif ou perforatif.

Les carcinoïdes appendiculaires peuvent se caractériser par une crise appendiculaire subaiguë (notre observation n° 6), ou aiguë (notre observation n° 2).

Au niveau du colon où les carcinoïdes se localisent surtout au coecum, la symptomatologie algique peut évoquer un syndrome appendiculaire. Dans les autres portions du colon la douleur est celle d'un néoplasme colique.

La douleur des carcinoïdes recto-sigmoïdiens qui simulent un cancer ou une sigmoïdite se traduit par un syndrome rectal (ténésme, épreinte pouvant s'associer à une rectorragie), ou par une douleur de la fosse iliaque gauche.

La diarrhée, elle n'a rien de particulier en ce stade. C'est une diarrhée chronique fécaloïde d'intensité variable (1). Il peut s'agir d'une alternance, constipation diarrhée.

Les nausées et vomissements sont rarement isolés. Ils accompagnent presque toujours soit un syndrome appendiculaire, soit un syndrome obstructif intestinal : duodenal, grêlique ou colique, rarement une occlusion aiguë, une perforation.

Selon le siège de la lésion il peut s'agir des renvois de particules alimentaires mêlés à de la bile ou des vomissement d'aliments déjà digérés, d'odeur fécaloïde.

Les accidents obstructifs récidivants arrivent en quatrième position des manifestations locales digestives. Ils sont plus fréquemment rencontrés que les accidents aigus ; que ce soit au niveau du duodenum, de l'intestin grêle ou du colon.

Ils se produisent, soit par un syndrome de Koenig caractéristique, soit par une répétition à intervalle variable des douleurs péri-ombilicales avec ballonnement et gazouillement.

Il s'accompagnent volontiers de nausées et de vomissements.

Les hémorragies digestives.

Elles sont en fait rares, et comme les signes précédents n'ont aucune spécificité, elles se rencontrent surtout dans les carcinoïdes gastriques, duodénaux et rectaux, mais pas exclusivement.

Il peut s'agir d'une hématomérose, d'un mélaena ou d'une rectorragie.

Un carcinoïde peut être révélé par un syndrome abdominal aigu mais très rarement : une occlusion (158), une perforation, une occlusion aiguë peut survenir chez un homme en bonne santé, mais souvent un temps assez long d'accidents subaigus négligés ou méconnus car traduit le plus souvent une sténose, rarement un volvulus, exceptionnellement une invagination intestinale (131).

La perforation appendiculaire ou intestinale est encore plus rare en cas de carcinoïde. Elle se révélera par un syndrome péritoneal.

De même la découverte d'un accident vasculaire aigu à type d'infarctus intestinal ou d'accidents vasculaires subaigus par compression est exceptionnelle.

Citons encore parmi les circonstances qui peuvent conduire au diagnostic de carcinoïde digestif la possibilité d'une perte pondérale, d'un ictère par rétention (en cas d'un carcinoïde de la région duodéno-pancréatique).

Nous voulons ^{ajouter} aussi que le carcinoïde digestif peut être multiple (122) soit à la même portion digestive, soit à deux étages (169) ou plus et la symptomatologie peut aussi varier. De même les localisations apparentes primitives digestive et bronchique ont été signalés (123).

Mais un carcinoïde digestif peut rester silencieux totalement et n'être découvert que fortuitement à l'examen anatomopathologique d'un prélèvement autopsique ou opération étant pratiquée pour exploration ou une maladie associée (nos observations 1 - 3 - 4 & 5).

Ces associations peuvent se retrouver en cas de carcinoïde latent, de même qu'en cas de carcinoïde à expression locale ou générale.

Il est intéressant de les considérer dans cette phase purement tumorale ou rien ne fait penser au carcinoïde.

Elles peuvent se rencontrer dans près de 20 p. cent des cas d'après JOUANNEAU (82) ; il s'agit tantôt d'affections tumorales ou bénignes, digestives ou extra-digestives, tantôt d'affections non tumorales.

Les ulcères gastroduodénaux sont le plus fréquemment rencontrés selon de nombreux auteurs (nos observations n° 2 & 5). Quant aux autres affections, elles sont de localisations variées, et leur fréquence varie avec les séries de malades. KUIPER et GRACIE (87) trouvent sur une série de 72 patients porteurs de carcinoïdes digestifs : 7 p. cent ulcères peptiques, et 23 p. cent des cas avec néoplasmes associés dont au niveau du colon et du rectum, trois aux poumons, deux cancers gastriques et deux méningiomes.

Il a été signalé aussi des associations à une maladie de Ménétrier (141) adénomatose polyendométriale (82), à un syndrome de ZOELLINGER.

ELLISON (155), à une maladie de CROHN, à un phéochromocytome (166) à un syndrome de Cushing (105) à une entérite nécrosante segmentaire, à une sclérodermie, à une anémie de Biermer.

Comme nous le dirons ultérieurement, ces associations posent des problèmes de mécanisme physiopathologique dans certains cas.

B) L'examen physique en ce stade peut se révéler complètement négatif. Ailleurs, il montre des signes non spécifiques, et très variables. Une douleur abdominale provoquée diffuse ou localisée ; un abdomen subaigu ou aigu avec météorisme et ballonnement associés aux troubles du transit évoquera un syndrome obstructif ou occlusif. Un syndrome perforatif pourra donner une inondation péritonéale avec pneumopéritoine associé à une douleur violente, troubles de transit et parfois choc.

Rappelons la possibilité d'un ictère par rétention dans les carcinoïdes du duodéno pancréas. Le toucher rectal peut permettre de percevoir un soulèvement de la muqueuse anale dans certains carcinoïdes de cette région.

Rarement on note en ce stade une fonte musculaire.

C) L'état général est, en effet, longtemps conservé ; la température est normale ; le malade garde son appétit et il n'y a pas de retentissement viscéral. Il n'y a pas de modification du pouls, ni de la tension. L'état cardio-vasculaire et respiratoire est bon. Les fonctions hépatiques sont conservées.

D) Les examens complémentaires seront fonction de la symptomatologie inaugurale et des apports de l'examen physique. Nous le développerons dans un chapitre ultérieur.

Un bilan biologique général peut ne montrer aucune anomalie des constantes sanguines ou urinaires.

Des troubles digestifs peuvent faire demander des examens des selles, un bilan radiologique digestif sans préparation ou après opacification barytée : cet examen radiologique peut être un concours intéressant, mais souvent les lésions évocatrices si elles existent apparaissent tardivement, traduisant déjà un envahissement mésantérique (image d'angulation au niveau du grêle). Au stade local, tout au plus, pourra-t-on avoir une traduction radiologique d'une sténose et des images lacunaires pseudo-polypeuses.

Des signes gastriques et rectosigmoïdiens pourront nécessiter un examen endoscopique : gastroscopie, gastrofibroscopie-biopsie, rectosigmoïdoscopie avec biopsie ou colonoscopie-biopsie.

Dans quelques cas une artériographie coeliaque ou mésentérique supérieure pourra être pratiquée.

Certains syndrome abdominaux aigus pourront nécessiter une exploration chirurgicale.

Les signes de la période purement tumorale sont donc aspécifiques.

Ils ont cependant l'avantage d'attirer l'attention sur le tube digestif, et ceci dans 90 p. cent des tumeurs carcinoïdes digestives.

Ils prendront de l'importance d'autant plus qu'aucune autre cause ne permet de les expliquer, et qu'ils seront volontiers répétitifs. Dans ces cas, des explorations plus compliquées de type endoscopique, (gastrofibroscopie, rectosigmoïdoscopie ou colonoscopie) avec biopsie ou du type angiographique digestive (artériographie coelacique et mésentérique supérieure), peuvent être utiles.

Notons aussi en ce stade la nécessité de penser au carcinome lors d'une exploration chirurgicale digestive et de confier à l'anatomopathologiste les prélèvements des pièces opératoires, et des éléments douteux que l'on peut être amenés à enlever.

B - PHASE A EXPRESSION CARCINOÏDIENNE

Le syndrome carcinoïdien

Elle est appelée par certains auteurs : phase métastatique. Nous lui préférons le terme de phase ou période à expression carcinoïdienne qui est plus générale. Car si les métastases sont fréquentes quasi-constantes dans les carcinoïdes digestifs avec syndrome carcinoïdien, ce syndrome peut s'observer en dehors de toute métastase hépatique, par exemple lors d'un carcinoïde ^{ovarien}, certaines tumeurs du pancréas. Notre description d'adresse au syndrome carcinoïdien d'origine digestive.

Il est retrouvé 40 fois sur 170 cas du RAPPORT de JOUANNEAU donc (23,5 p. cent).

Pendant cette phase, outre les manifestations mécaniques de la phase tumorale pure, certains accidents plus ou moins spécifiques, les uns paroxystiques, les autres permanents viennent trahir la maladie.

Il s'agit essentiellement :

- des troubles digestifs plus évocateurs : diarrhée motrice, douleurs, gros foie
- des troubles cutanéo-muqueux : orage vasomoteur, érythrocyanose avec télangiectasies, aspect pellagroïde de la peau.
- des troubles respiratoires : dyspnée asthmatiforme
- des lésions cardiaques atteignant surtout les cavités droites
- un retentissement psychique variable
- accessoirement pourra-t-on trouver des désordres généraux dus à la cachexie et aux troubles cardiaques.
 - des lésions articulaires
 - des manifestations ophtalmologiques
 - des localisations métastatiques extra-digestives.

A) Les troubles cutané-muqueux

Ils ont déjà été constatés dans les observations de SCHOLTE, de CASSIDY (34) de DEBRAY et DOBKEVITCH, des suédois BJORK-AXEN-THORSON (156) et suisses ISLER et HEDINGER, mais leur rattachement au syndrome carcinoïde ne s'est fait que tardivement.

Ils furent étudiés par plusieurs auteurs dont GEOFFROY et MINELLO. Plus récemment BLANCHET PHILIPPE (23) les a bien décrites dans sa thèse.

Ils sont fréquemment rencontrés dans le syndrome carcinoïde, par ailleurs, leur symptomatologie souvent stéréotypée devrait permettre d'évoquer le diagnostic. Elle comprend au début des signes fugaces et tardivement des signes permanents.

a : Les signes paroxystiques sont dominés par l'accident vasomoteur cutané-muqueux ou flush syndrome des auteurs suédois ou orage vasomoteur de GEOFFROY.

Ce terme d'orage vasomoteur cutané nous semble préférable à celui du flush syndrome, car il traduit le déroulement du phénomène, et ne s'arrête pas seulement à sa phase congestive (flush).

C'est un signe important car comme le dit GEOFFROY "c'est le signe le plus frappant, le plus évocateur et le plus communément rencontré". Sur 40 syndrome carcinoïdiens, il est retrouvé dans 38 cas (JOUANNEAU).

L'orage vasomoteur complet se déroule en trois phases :

- La phase congestive (ou flush)

Soudainement une rubéfaction, allant d'un érythème rose au rouge très vif envahit le visage, en particulier la face. Elle peut s'étendre au cou, aux épaules, aux membres supérieurs, au thorax, aux membres inférieurs devenant ainsi généralisée.

Cet érythème est souvent uniforme sur le visage, ailleurs il se résume en quelques plages laissant entre elles des espaces de peau saine.

- Habituellement le flush dure quelques minutes avant que ne s'installe la phase de cyanose qui dure deux à trois minutes avant de faire place à une phase de pâleur.

- Cette pâleur cireuse peut se localiser, en particulier, autour des orifices naturels de la face ou parfois se généraliser, rendant alors le malade livide, lipothymique, couvert de sueurs froides. Ce tableau annonce souvent un collapsus cardio-vasculaire.

En fait l'accident vasomoteur cutanéomuqueux est très variable, et ceci tient à l'existence ou non des facteurs déclenchants, d'un syndrome prémonitoire, à la durée et à la répétition des crises, à l'intensité du flush et aux signes fonctionnels d'accompagnement.

L'orage vasomoteur peut débuter brusquement, inopinément, mais souvent on retrouve une cause déclenchante : un changement, une émotion (au début d'un examen clinique), un facteur alimentaire : boisson glacée, boisson alcoolisée, manipulation de la région tumorale ou métastatique exemple : le foie.

Certains de ces facteurs sont, d'ailleurs, utilisés comme tests pour provoquer le flush, test à l'alcool, test au froid.

Un syndrome prémonitoire précède souvent le flush. Il se traduit souvent sous forme d'une douleur ascendante abdomino-thoracique à point de départ épigastrique qui s'accompagne d'une angoisse, d'une sensation de blocage thoracique, des battements artériels tumultueux, et d'un serrement des tympans.

Parfois on assiste à une crise asthmatiforme.

La durée de la crise et la fréquence des accès sont aussi variables. Les phénomènes se déroulent souvent en quelques minutes : deux à dix minutes. Parfois, ils durent quelques heures. Des crises persistantes pendant une journée ou plus sont exceptionnelles, et semble-t-il se rencontrent plus dans les syndromes carcinoïdiens d'origine bronchique que dans la carcinoïdose digestive. BLANCHET qui cite les statistiques de MELMON et THORSON mentionne 12 fois sur 19 des accès prolongés lors des syndromes carcinoïdiens d'origine bronchique (MELMON), et 19 fois sur 102 cas dans ceux d'origine digestive (THORSON).

Par ailleurs, les trois phases sont rarement au complet : la crise peut s'arrêter au flush ou après la phase de cyanose.

La fréquence des accès peut rester faible un à deux par semaine ou ^{être} considérable pouvant atteindre trente ou plus par jours. Par ailleurs, ils pourront persister tout au long de la maladie ou disparaître, ou définitivement malgré celle-ci ou transitoirement.

La rubéfaction comme nous l'avons signalée peut être discrète ou franche, localisée ou diffuse, généralisée.

Selon ses caractères PINETTO fait une classification physiopathologique des flushes (BLANCHET, 1961)

- flush érythémateux diffus : dans le visage, cou, thorax, court, provoqué par la bradykinine.
- flush violacé : visage, cou, thorax : plus long ; dû à l'association sérotonine et bradykinine.
- flush prolongé diffus à toute la surface cutanée avec larmoiement et oedème du visage : dû à la bradykinine.
- flush en taches rouge brillant : surtout en cas de carcinofide gastrique dû à l'histamine.

En fin les signes fonctionnels variés peuvent accompagner le flush. Nous avons parlé d'une douleur abdomino-thoracique qui peut précéder l'accès, parfois elle l'accompagne.

Le malade peut accuser par ailleurs, durant la crise une sensation de chaleur de cuisson tégumentaire avec des picotements.

Des troubles ophtalmologiques peuvent aller selon l'intensité du flush d'une injection conjonctivale à un larmoiement associé à oedème péri-orbitaire des paupières et du visage.

Ces manifestations ont été bien étudiées par WONG et MELMON (cites par CHAMPENDAE : 36)

Ces auteurs qui étudient les phénomènes chez 16 patients de 33 à 69 ans, hospitalisés, ont constaté :

- l'infection prolongée de la conjonctive bulbaire accompagnée d'une impression désagréable de chaleur intense, et parfois d'un oedème palpébral ou péri-orbitaire.

Au fond d'oeil, ils ont constaté pendant la crise une vasoconstriction

des fines ramifications artériolaires et des branches artérielles plus grosses ; vasoconstriction qui entraîne une baisse du débit sanguin rétinien avec stase veineuse. Le fond d'oeil se cyanose. ~~A~~La fin de l'accès, les vaisseaux reprennent leur aspect normal.

Sur les 16 sujets étudiés, 10 présentaient des lésions polymorphes : dégénérescence colloïde, amas pigmentaires, exsudats pérимасculaires ; 3 avaient des lésions de la périphérie du fond d'oeil. L'occlusion veineuse dans le quadrant nasal supérieur a été observée dans certains cas (flush de longue durée).

Il n'y avait ni photophobie, ni trouble de l'acuité visuelle. L'électro-rétinogramme était normal.

Les auteurs conclurent. Le flush carcinóide est précédé par une chute soudaine de la pression au niveau de l'artère ophtalmique. Les symptômes cliniques débutent au moment où cette pression est la plus basse. Cette hypotension locale n'est pas toujours accompagnée d'une baisse systémique de la pression sanguine.

Des manifestations buccales et salivaires peuvent accompagner l'accès vasomoteur : pìtotements, brûlure de la langue, hypersialorrhée, rhinorrhée, témoins d'une congestion des muqueuses bucco-nasales associées à une hypertrophie des glandes salivaires, des glandes parotides et sous-maxillaires. Ces manifestations ont été étudiées par Melmon, Engelman, Weis, Ingram, Even et Bricaire. Ce dernier pense que l'hypertrophie des glandes salivaires peut à la longue devenir permanente.

Des troubles respiratoires d'accompagnement sont représentés essentiellement par une dysthénée asthmatiforme. Elle se retrouve dans la moitié des cas. Parfois infections respiratoires.

Des troubles digestifs : une diarrhée au cours de la crise avec parfois borborygmes.

Des signes neuropsychiques : céphalées, angoisse durant ou pendant la crise, une somnolence, une stupeur des modifications du comportement critiques.

Il peut y avoir enfin des modifications de l'état vasculaire au cours

du flush : un pouls accéléré, une légère baisse tensionnelle, rarement un véritable collapsus cardio-vasculaire, un arrêt cardiaque.

b : Des manifestations cutanéO - muqueuses permanentes.

A la longue en dehors de l'orage vasomoteur, celui-ci, persistant à se reproduire ou ayant complètement disparu, la peau et les muqueuses vont être le siège des lésions permanentes : 16 cas dans la série de JOUANNEAU.

Au niveau de la peau persiste un fond d'érythroïse ou mieux d'érythrocyanose qui prédomine à la face (pommettes) aux membres. Sur ce fond d'érythrocyanose peuvent se développer ultérieurement des réseaux telangiectasiques s'effaçant à la vitro-pression. Parfois, le malade présente une atrophie cutanée avec aspect pellagroïde de la peau, associé parfois à un prurit et une glossite.

Cette peau peut aussi être le siège des manifestations plus rares :

- des métastases carcinoïdiennes qui peuvent être cutanées ou sous cutanées.

- d'une pachydermie plicaturée surtout au front et au cuir chevelu.

- d'une sclérodermie des membres inférieurs.

Exceptionnellement, signale-t-on une coagulation intravasculaire cutanée (80), une éruption intermittente à tâches oranges de la moitié supérieure du thorax avec prurit.

Rappelons qu'au niveau des muqueuses il peut y avoir une glossite, une stomatite, des altérations permanentes au fond d'oeil à type de dépôts de pigments, exsudats et lésions maculaires (WONG et MELMON), que les glandes salivaires et lacrymo-nasales peuvent présenter une hypertrophie permanente.

B) Les troubles digestifs

Nous parlons ici des signes ayant un rapport avec le syndrome carcinoïde, mais ne perdons pas de vue les problèmes locorégionaux de la tumeur perçatant.

Les troubles digestifs seront ainsi résumés à la diarrhée, au syndrome douloureux abdominal, et aux métastases hépatiques. Comme dans les lésions cutané-muqueuses on peut parler des troubles paroxystiques, puis des manifestations permanentes.

a : Dans le premier groupe nous pouvons classer : la diarrhée - la douleur abdomino thoracique qui accompagne l'orage vasomoteur et que nous avons décrite dans ce chapitre, le syndrome douloureux, et les autres accidents transitoires liés à l'anatomie tumorale et que nous avons analysés dans la phase purement tumorale. A ce propos, ajoutons simplement que ces ennuis surviennent volontiers plus fréquemment à ce stade, le syndrome carcinoïdien marquant une étape évolutive

b : Parmi les manifestations permanentes nous décrivons la diarrhée au long cours pouvant s'observer en dehors de tout flush, volontiers associée à un syndrome douloureux abdominal, et ensuite le gros foie de métastases carcinoïdiennes.

La diarrhée est la plus fréquente des manifestations permanentes : trouvée dans 29 cas sur 170 carcinoïdes digestives selon la statistique de JOUANNEAU, ou mieux dans 29 cas sur 40 syndromes carcinoïdiens donc dans environ 70 p. cent des syndrome carcinoïdiens d'origine digestive.

C'est une diarrhée motrice liquide, fécale sereuse contenant des débris alimentaires. Sa cadence est variable allant de deux, trois voire trente selles par jour.

Au début, elle est explosive et associée souvent au flush, paraissant souvent après les repas. A la longue, elle devient insidieuse,

d'apparition inopinée. Elle peut alterner avec des épisodes de constipation. L'état général est longtemps conservé, mais la persistance de la diarrhée s'accompagnant souvent des nausées et vomissements, et progressivement d'une petite anorexie va entraîner une déperdition hydroélectrolytique et protéique susceptibles d'induire des troubles de malabsorption et l'apparition des oedèmes diffus, d'autant plus que cette diarrhée est souvent rebelle au traitement symptomatique.

Un syndrome douloureux accompagne souvent la diarrhée : douleur à type de coliques intestinales diffusant dans tout l'abdomen et soulagée par l'émission des selles, ou douleur plus localisée, douleur pseudo-ulcéreuse, ou syndrome rectal avec épreinte et ténésme. Des borborygmes peuvent aussi amener à consulter isolément, mais souvent ils s'associent à la diarrhée et au syndrome douloureux abdominal.

L'hépatomégalie métastatique est un signe physique quasi-constant dans les carcinoïdes digestifs avec syndrome carcinoïdien.

Elle peut être suffisamment grande pour motiver une consultation et GEOFFROY dit qu'elle réalise l'une des plus importantes hépatomégalies nodulaires secondaires. Les nodules métastatiques peuvent se trouver en importe quelle région hépatique mais ils prédominent généralement à un lobe.

A la palpation, on perçoit un gros foie irrégulier et sensible. Rappelons que cette manoeuvre peut déclencher un orage vaso-moteur et une diarrhée.

Fait important, cette hépatomégalie est habituellement isolée : sans circulation collatérale, ni ascité, ni splénomégalie, sans perturbations des fonctions hépatiques pendant longtemps.

Une lésion de type spécial a été récemment signalé par P. P. ANTONY c'est la gangrène de l'intestin, non celle qui peut-être due à un infarctus par compression des vaisseaux par la tumeur ou ses métastases mais d'une gangrène intestinale provoquée par une prolifération d'un tissu élastique autour et dans les vaisseaux mésentériques. Nous en

reparlerons dans le chapitre des lésions cardio-vasculaires.

Rappelons que d'autres affections peuvent être associées aux carcinoïdes. Notamment les ulcères gastro-duodénaux, c'est le lieu de rappeler notre observation n° 3 (STO... Louis), une adénomatoïse polyendocrinienne.

Nous rapporterons au chapitre de la "symptomatologie complémentaire" les signes digestifs que l'on peut obtenir des explorations complémentaires du tube digestif. Disons en gros, que selon l'intensité et les localisations des signes, il sera utile de faire un bilan radiologique.

- sans préparation : qui montre des signes d'obstruction intestinale.
- après opacification barytée : accélération du transit, lésions lacunaires, image d'angulation, de grande valeur.
- bilan endoscopique en cas de présomption gastrique et recto-colique.
- artériographie coeliaque et mésentérique supérieure.
- scintigraphie hépatique : souvent dans le but pré-opératoire.
- importance de la laparotomie avec biopsie et examen extemporané.

C) Troubles respiratoires

Ils accompagnent habituellement l'orage vaso-moteur dans la phase pré ou post critique.

14 cas sur 40 syndromes carcinoïdiens dans la série de JOUANNEAU.

Il s'agit surtout des signes respiratoires anormaux : gênes respiratoires, bradypnée respiratoire, rhinorrhée.

Parfois crises dyspnéiques plus sévères de type asthmatiforme avec suffocation, mais en général restent paroxystiques.

Ils nécessiteront parfois un bilan radiographique et des explorations de fonctionnelles respiratoires.

D) Manifestations cardio-vasculaires

Comme les lésions cutané-muqueuses (qui sont aussi de type vasculaire), les manifestations cardio-vasculaires sont connues depuis longtemps mais n'ont été rattachées au syndrome carcinoïdien que tardivement.

On peut aussi parler des troubles paroxystiques ou transitoires et des troubles permanents.

a) Les manifestations transitoires :

sont celles qui peuvent accompagner un accès vaso-moteur. Pendant le flush en effet, l'état cardio-vasculaire peut rester normal, mais parfois il peut-être modifié : une accélération du pouls, une baisse tensionnelle, rarement on assiste à un collapsus cardio-vasculaire. Ont été aussi signalés : une bradycardie pendant la phase de pâlisement et une augmentation de la tension artérielle précédant la chute d'un galop gauche pendant le flush (THORSON & NORDENFELD).

b) Les manifestations permanentes :

constituent la cardiopathie carcinoïde. Elles sont tardives et en général peu fréquentes. Cette fréquence varie avec les auteurs.

Sur 16 cas : 19 pour THORSON, BJORCK, BJORKMAN & WALDENSTROM.

Sur 112 cas : 9 pour THORSON en 1958.

Sur 17 cas : 9 dans la série récente de SJOTERMA.

Cette atteinte cardiaque est un signe de mauvais pronostic parce qu'elle témoigne la sévérité de la tumeur carcinoïde et de ses métastases hépatiques. Elle constitue après la cachexie néoplasique, le deuxième facteur de la mortalité par les carcinoïdes. Dès qu'elle apparaît, l'échéance fatale, n'est souvent que de deux à trois ans. (50 p. 100 des porteurs meurent dans trois ans dans les statistiques de JOUANNEAU).

Parmi de nombreuses publications, traitant de la cardiopathie carcinoïde

citons celles de ACART (3), ALAOUÏ (5), WAREMBOURG (165) & GEOFFROY.

De nombreuses thèses ont aussi été consacrées à ce sujet dont celles de BILLECOQ (19).

La traduction clinique de cette lésion cardiaque (qui répétons-le, est peu fréquente et tardive) reste longtemps représentée par une dyspnée d'effort qui finit par devenir permanente. Ensuite s'installent des signes d'atteintes valvulaires généralement droites exceptionnellement droites et gauches, ou à prédominance gauche.

Enfin, après un temps d'évolution plus ou moins long, survient l'I.V.D qui, associée à la cachexie, emporte le malade dans un bref délai.

A l'examen physique, on peut donc noter avant le stade de l'insuffisance cardiaque, des signes d'atteintes valvulaires pulmonaires et tricuspidiennes. Au foyer pulmonaire : le plus souvent un souffle méso-systolique de timbre rude dans les 3e et 4e espaces intercostaux gauches qui traduit le rétrécissement valvulaire. Rarement, on notera associé, un souffle diastolique discret, doux, d'insuffisance valvulaire, qui sera cherché en position debout, le thorax légèrement penché en avant et les bras en l'air. Notons qu'inconstamment un thrill peut-être perçu à la palpation. Le deuxième bruit peut-être assourdi, accentué ou doublé.

L'atteinte tricuspidiennne se traduit surtout par une insuffisance valvulaire révélée par un souffle systolique plus bas situé, à timbre doux, renforcé par l'inspiration profonde (signe de CARVALHO) et accompagné parfois par une impulsion systolique jugulaire et hépatique.

Quelque fois cependant, un roulement diastolique juxta-xyphoïdien, avec renforcement pré-systolique, fait penser au rétrécissement tricuspidienn. On rencontre surtout des signes de sténose pulmonaire, puis des lésions d'insuffisance tricuspidiennne. Enfin celles de rétrécissement des valvves tricuspides.

L'association des lésions tricuspidiennes et pulmonaires peut entraîner une baisse de débit cardiaque et une diminution de la symptomatologie stétho-acoustique.

Notons aussi que l'atteinte gauche étant possible, l'auscultation peut permettre de percevoir un roulement diastolique de pointe témoin d'un rétrécissement mitral associé ou non aux modifications des bruits du coeur.

Avec le temps, viendront s'associer aux signes précédents : des signes périphériques d'insuffisance ventriculaire droite d'intensité variable avec l'importance des lésions anatomiques et l'évolution de la maladie : turgescence des jugulaires qui sont pulsatiles à la systole. Oedèmes des membres inférieurs et lombes dus aussi à l'hypoprotidémie et à l'insuffisance hépatique : gros foie cardiaque (en plus de caractère métastatique), avec un reflux hépatojugulaire parfois associé à une ascite ou à un hydrothorax.

Possibilité d'un signe de HARZER, d'un bruit de galop droit parfois gauche. Le rythme cardiaque peut-être normal.

Un bilan complémentaire peut apprécier l'état cardiaque (les détails au chapitre de "symptomatologie complémentaire").

Disons qu'il comprendra un télécoeur, un électrocardiogramme, un phonocardiogramme et un piézogramme.

Il sera utile de pratiquer des examens complémentaires pour un bilan hémodynamique: le cathétérisme droit ; le phono-cardiogramme endocavitaire.

Rappelons que ces explorations sont dangereuses (mort du jeune malade de 19 ans, lors d'une angiographie) et ne sont pratiquées que dans certaines conditions.

Réservant au chapitre des caractères anatomo-pathologiques l'étude des détails, signalons qu'on lie les syndromes et signes de la cardiopathie carcinoïde à un dépôt au niveau des cavités droites (valves, endocarde et cordages, d'une substance spéciale).

Ceci permet d'éliminer de ce processus, les autres atteintes cardiaques possibles au cours des carcinoïdes malins et touchant le myocarde et le

péricarde et dues aux métastases.

A part aussi, peut-être considérée la nature des lésions artérielles mésentériques que L.P ANTHONY rapporte au sujet des dix cas de tumeurs carcinoïdes du gêle découverts lors des autopsies : une sclérose élastique oblitérante des vaisseaux mésentériques due à une prolifération endo et péri-vasculaire d'un tissu élastique au niveau des vaisseaux mésentériques. Ceci entraîne une gangrène de l'intestin grêle très sévère car évolution à brève échéance.

E) Retentissement psychique

Le retentissement psychique est fréquent chez les malades atteints de carcinoïdes. Il dépend de la solidité de l'état neuro-psychique antérieure du sujet. Il n'y a pas de lésion spéciale à la carcinoïdose mais ce retentissement est d'autant plus prononcé que la maladie est souvent d'une longue évolution.

Il peut s'agir des manifestations passagères : angoisse, vertiges au cours des flushes, somnolence en fin de crise.

Par ailleurs, il peut s'installer progressivement des manifestations plus persistantes : asthénie invincible, névrose d'angoisse; cancérophobie, parfois des troubles encéphalitiques : une confusion périodique avec désorientation, rarement une baisse de l'attention et du jugement, un tremblement des extrémités, une stupeur.

La radiographie du crâne est souvent normale.

Il n'y a pas de traduction électrique à l'électroencéphalogramme.

F) Signes accessoires

Des désordres généraux dus à la cachexie et à l'insuffisance ventriculaire droite : amaigrissement, dénutrition, troubles hydro-électrolytiques, insuffisance hépatique et protidique, oedèmes blancs : mous indolents bilatéraux des membres inférieurs, des lombes habituel-

lément sans signes d'hypertension portale mais possibilité à la longue d'une ascite, d'un hydrothorax.

Certains auteurs ont signalé chez certains carcinoïdiens l'existence d'atteinte articulaire (SJOERDSMA, MAC DONALD, HIMBERT, PITON).

Ces atteintes à type de polyalgies ou polyarthropathies inflammatoires n'ont aucune spécificité.

Rappelons aussi que les lésions ophtalmologiques transitoires et permanentes ont été étudiées par WOND et MELKON, qu'il existe des manifestations salivaires permanentes liées à une hypertrophie glandulaire du collier salivaire et qu'enfin, le syndrome métastatique des carcinoïdes digestifs se fait surtout aux ganglions mésentériques et au foie mais ces métastases peuvent se trouver aussi à d'autres organes de l'économie : poumons, peau, myocarde, péricarde, cerveau et glandes surrénales.

Ajoutons que la mort est toujours possible lors d'un accident occlusif non soigné, d'un collapsus cardio-vasculaire accompagnant un flush.

L'évolution sous traitement que nous traiterons dans le chapitre des "considérations thérapeutiques", répond aux mêmes facteurs car il intervient dans des stades variables de diagnostic : siège et taille de la tumeur, métastases, sécrétion de la tumeur et de ces métastases, cardiopathie carcinoïde.

Ajoutons simplement qu'à l'heure actuelle, la guérison ou une durée de survie honorable n'est que le fruit d'une exérèse chirurgicale de la plus grande masse possible du complexe tumoro-métastatique responsable du dysmétabolisme carcinoïdien.

D'où nécessité d'un diagnostic exact précoce et valeur de l'examen complémentaire que nous allons envisager maintenant, après avoir dit un mot de l'évolution spontanée.

C - EVOLUTION SPONTANEE DES CARCINOIDES DIGESTIFS

Cette évolution est variable car tous les intermédiaires sont possibles entre les carcinoïdes totalement latents de découverte fortuite et ceux qui s'accompagnent plus ou moins rapidement d'un syndrome carcinoïdien, entraînant la mort au bout d'une évolution plus ou moins brève.

Interviennent, pour déterminer l'évolution, les caractères anatomiques de la tumeur (son siège, sa taille) qui conditionnent la précocité du diagnostic et le pouvoir fonctionnel sécrétoire de cette tumeur qui en ce qui concerne les carcinoïdes digestifs pourra favoriser l'apparition des métastases, notamment hépatiques de rôle incontestable dans l'apparition d'une cardiopathie carcinoïde.

Par ailleurs, ce pouvoir sécrétoire est à la base de la cachexie néoplasique car comme le dit GÉOFFROY, la déviation métabolique dont est responsable la tumeur carcinoïde entraîne la ruine progressive de l'organisme.

Ces deux facteurs : caractères anatomiques et pouvoir sécrétoire de la tumeur métastatique se trouvent confirmés dans le rapport de JOUANNEAU. Ainsi leur pouvoir de sécrétion et leur identification souvent précoce, leur faible pouvoir d'essaimage métastatique, concourent à donner aux tumeurs carcinoïdes gastro-duodénales, appendiculaires et rectales un pronostic généralement beaucoup plus favorable que ne l'est celui des tumeurs de la région iléo-coecale souvent reconnues à un stade anatomique tardif, volontiers métastatisantes et sécrétantes.

Sur le plan clinique donc, la découverte d'un syndrome carcinoïde est de mauvais pronostic. Celle d'un syndrome carcinoïde avec cardiopathie carcinoïde l'est davantage car dans 50 p. 100 de ce dernier cas la mort survient dans un délai de trois ans, dans un tableau d'I.V.D souvent irréductible associée à la cachexie néoplasique qui cause d'atteinte polyviscérale : amaigrissement, dénutrition, troubles respiratoires pouvant aller jusqu'à l'infection pulmonaire, polyalgies, polyarthrite sub-

aiguës, modification sclérodermique de la peau, fibrosclérose retrac-
tile pouvant entraîner un syndrome occlusif, une hydronéphrose, des
perturbations neuro-psychiques avec torpeurs, un état dépressif et une
neuvrose d'angoisse.

III.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

S LES CARCINOIDES DU TUBE DIGESTIF

Les examens complémentaires que l'on demande, dépendront de la symptomatologie d'appel et des signes de l'examen clinique. Ils seront donc fonction de l'existence ou non d'une présomption clinique de carcinome et comme lors de l'étude des signes cliniques nous pouvons les distinguer en deux groupes :

A - Dans le premier groupe :

peuvent trouver place toutes les explorations que l'on peut être amené à pratiquer lorsqu'aucun signe clinique ne permet de penser à une tumeur carcinomateuse digestive (phase purement tumorale).

Rappelons que c'est le cas le plus fréquent mais que contrairement à l'opinion classique l'attention est attirée par le tube digestif dans 90 p. 100 des cas par une symptomatologie aussi variée qu'aspécifique : douleur, diarrhée basale, nausées et vomissements, accidents obstructifs récidivants, hémorragies digestives, occlusions, perforation, perte pondérale, ictère par rétention.

Les examens complémentaires à demander seront donc variables ; citons - les :

- examen des selles.
- examen de biologie générale.
- radiologie digestive sans préparation ou après opacification barytée : oesophage, estomac, duodénum, transit du grêle, lavement baryté.
- endoscopie gastrique, rectocolique avec biopsie.
- artériographie coeliaque et mésentérique supérieure.
- scintigraphie hépatique.
- examen histologique après une biopsie ou une exploration chirurgicale ou lors d'une intervention pour autre chose ou lors d'une autopsie.

B - Dans le deuxième groupe :

l'existence d'un ou plusieurs signes évoquant le carcinome, on pourra :

- augmenter la présomption par un dosage biologique spécifique, notamment le dosage urinaire de 24 h de l'acide 5 hydroxyindolacétique.
- rechercher la tumeur primitive par les explorations du tube digestif ~~vue~~ précédemment plus exploration chirurgicale.
- évaluer les métastases notamment hépatiques : artériographie, splénoportographie, scintigraphie.
- faire le bilan cardiaque : Télécœur, E.C.G., Phonocardiogramme. Si utiles : explorations hémodynamiques, piézogramme, cathétérisme droit, phonocardiogramme endocavitaire.

a) Les examens des selles

Ils seront utiles pour montrer la nature purement motrice de la diarrhée éliminant ainsi :

- la diarrhée d'une insuffisance pancréatique ;
- d'une parasitose intestinale : l'entamoeba hématophage, le balantidium, le toeniasolium, le déphyllobotrium latius et parmi les nématodes, l'ascaridiose, l'ankylostomiase chronique, l'anguillulose, la lambliaze ou giardia intestinalis, une distomatose chronique, une bilhqrziose intestinale à schistosomamansonii.
- d'une dysenterie bacillaire, d'une colite infectieuse, rarement dans les formes graves : du vibron cholérique, d'une fièvre typhoïde.
- d'une rectocolite hémorragique.

Mais la présence du bacille ou d'un parasite dans les selles n'élimine pas le diagnostic de carcinoïde, l'association étant possible.

b) Le bilan biologique général (non spécifique)

Longtemps les constantes sanguines et urinaires sont normales (numération formule sanguine, urée, glycémie, bilan hépatique, ionogramme).

Ce n'est que tardivement que la cachexie néoplasique et la cardiopathie carcinoïde retentiront d'une façon variable sur l'état général entraînant des perturbations hydroélectrolytiques et protidiques rarement une atteinte des fonctions hépatiques. Dans les carcinoïdes du duodéno-pancréas possibilité d'un retentissement biliaire précoce sous forme d'un ictère par rétention qui, s'il n'y a pas de diagnostic, pourra entraîner une perturbation plus ou moins précoce des tests hépatiques.

Ce bilan biologique général sera donc comme les examens des selles, intéressant dans le diagnostic différentiel et dans l'évolution de la maladie, la découverte, par exemple, d'une anémie importante sans autre signe évoquant le carcinoïde fera plutôt discuter d'autre pathologie tumorale ou non tumorale : le duo-ulcère-cirrhose, une parasitose intestinale notamment une ankyllostomiase. Une anémie parasitaire pourra dans certaines circonstances, évoquer une botriocéphalose. Intérêt dans ces atteintes parasitaires d'une éosinophilie associée et des examens des selles. Mais nous ne le répèterons jamais assez, l'association reste possible.

c) Le bilan radiologique

Le crâne et le thorax (que l'on peut demander lors de troubles neuropsychiques ou respiratoires) sont normaux ou peuvent montrer des lésions sans spécificité.

L'exploration radiologique digestive retiendra notre attention.

A - L'examen radiographique de l'abdomen sans préparation peut être normal. Ailleurs, il peut montrer des images hydroaériques dues à une sténose intestinale variable avec l'intensité de celle-ci, rarement il objectivera un croissant gazeux inter-hépatodiaphragmatique témoin d'une perforation (celle-ci étant rare dans les carcinoïdes).

B - L'opacification par la baryte du tube digestif est intéressante à considérer. Elle peut être négative.

Dans les segments gastro-duodénaux et coliques (transit gastro-duodéal, lavement baryté). Aucune image spécifique du carcinoïde.

On cherchera cependant une image lacunaire pseudopolypeuse : donc d'allure bénigne, une non imprégnation de l'appendice.

Par contre, au niveau du grêle (transit du grêle : lavement baryté avec injection de l'atropine calcium qui permet d'étudier les derniers centimètres de l'iléon en forçant la valvule de BAUHN).

Des signes caractéristiques comme l'ont souligné MULLER & HERMAN (1942) GEOFFROY (1965) et RAPPORT (1971). Mais la difficulté d'interprétation persiste, due à la petitesse des tumeurs carcinoïdes pendant longtemps et à leur localisation sous muqueuse.

L'image pathognomonique est celle d'une angulation au siège de la tumeur : elle est rare et traduit déjà un envahissement avec rétraction mésentérique.

Le plus souvent, on a la traduction radiographique d'une sténose intestinale avec dilatation en amont, une image lacunaire.

MULLER & HERMAN (1942) "la découverte radiologique d'une tumeur en un point de nouure et d'obstruction partielle de l'intestin grêle est un signe hautement suggestif de ces tumeurs".

C'est GEOFFROY (1965) qui met en évidence cinq éléments radiologiques en faveur de tumeur carcinoïde que nous reportons.

"Un ou plusieurs aspects lacunaires généralisés. Un aspect d'angulation de l'anse grêle dû à la rétraction mésentérique en regard de la tumeur. Un aspect de refoulement d'anses grêles et plus rarement d'un segment colique par une masse extrinsèque qui correspond aux adénopathies métastatiques ou du complexe tumeur-rétraction mésentérique et ganglions métastatiques. Dilatations plus ou moins marquées du grêle d'amont qui peut au niveau de la zone tumorale, prendre un aspect en "bouffant de culotte zouave". Un transit très rapide dans le grêle, tout au moins en amont de la tumeur parfois après un franchissement pylorique lent".

Ce transit accéléré du grêle est très fréquent presque dans tous les cas de carcinoïde digestif sécrétant .

C - L'artériographie du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure.

Pour des raisons tenant aux caractères anatomiques de la tumeur, cette exploration peut-être négative. Elle a permis cependant de dépister des tumeurs carcinoïdes que l'examen radiographique baryté n'avait pas révélé en montrant une hypervascularisation artérielle anarchique non spécifique. Par ailleurs, l'opacification vasculaire coeliaque constitue un des meilleurs moyens pour le bilan des métastases hépatiques.

Artériographie mésentérique supérieure par CLAPS. (27)

Caractères indirects : envahissement mésentérique par une infiltration puis une oblitération des arcades et des vaisseaux droits de l'intestin. Déplacement et déviation des branches iléales ou des arcades marginales. Irrégularité voire disparition des branches distales de l'artère mésentérique supérieure.

Au temps artériel précoce : image d'interruption d'une arcade ou d'une artère avec circulation collatérale des deux bouts qui semble suppléer la tumeur..

Temps artériel tardif : rétraction et déplacement de l'arcade ou de l'artère. Dilatation des vaisseaux droits.

Temps capillaire : nombreux petits vaisseaux néo formés entourent la tumeur. Retour veineux précoce.

Cette exploration n'est pas toujours anodine et peut s'accompagner de vrais accidents et on ne fera appel à elle que si c'est indispensable. Elle demande d'autre part, une technique précise, de bonnes circonstances de déroulement. Son interprétation est parfois difficile dans la période post-opératoire des interventions portant sur la région gastro-duodénale surtout si celles-ci se sont accompagnées d'une vagotomie.

D - La scintigraphie hépatique et bilan des métastases.

Le principe consiste à injecter une substance radioactive électivement

captée par l'hépatocyte et de prendre des photos. Les zones occupées par les métastases paraissent sous forme de lacunes dans la cartographie hépatique ainsi formée. (Ces métastases pouvant provenir de n'importe quelle tumeur maligne primitive).

Son principal intérêt dans la carcinoïdose est de suivre l'évolution des métastases mais surtout de préparer leur exérèse chirurgicale selon la densité ou le volume des nodules néoplasiques.

Un procédé électif a été proposé pour avoir l'image scintigraphique de la tumeur et de ses métastases : il consiste à administrer le 5 iodotryptophane I. 131 qui va se fixer sur les métastases hépatiques d'une façon élective .

Toujours dans le bilan de ces métastases disons que l'on peut-être amené à pratiquer une cholangiographie, une splénoportographie et rappelons que l'opacification coeliaque est un bon moyen de dépistage des métastases hépatiques.

d) Bilan endoscopique

Il s'intéresse surtout aux localisations gastriques et recto-coliques des tumeurs carcinoïdes. Il pourra se faire accompagner d'une biopsie. Au niveau de l'estomac : une gastroscopie ou une gastrofibroscopie pour montrer une tumeur ayant l'allure bénigne, de couleur jaunâtre souvent sessile soulevant la muqueuse.

Au niveau du rectum et du colon (anuscopie ; rectoscopie ; colonoscopie). Le carcinoïde a la forme d'un cancer glandulaire banal ayant franchi la séreuse au niveau du colon où il siège souvent dans le coecum.

Au niveau du rectum, le cancer est de type colique. Importance de déterminer la taille de la tumeur en ce niveau : intérêt pronostic.

Ces visions endoscopiques seront difficiles à percevoir au stade précoce de la tumeur ; l'intérêt sera de faire une biopsie.

e) Explorations cardiaques

Elles sont aujourd'hui bien codifiées. Elles seront fonction des signes cliniques. Elles s'effectueront des plus simples aux plus

compliquées et dangereuses.

Rappelons qu'en cas de cardiopathie carcinoïde, il y a surtout atteinte de l'endocarde et des valvules pulmonaires et tricuspidiennes et qu'à l'auscultation, on a au foyer pulmonaire, un souffle systolique de rétrécissement pulmonaire, rarement un discret souffle diastolique d'insuffisance pulmonaire ; au foyer tricuspидien par contre, on a le plus souvent un souffle holosystolique d'insuffisance tricuspидienne et rarement un roulement diastolique de rétrécissement tricuspидien.

La radiographie de la silhouette cardiaque de face, en oblique antérieure droite, en oblique antérieure gauche, avec ou sans opacification barytée de l'oesophage peut montrer une image cardiaque normale. Parfois, elle montre une cardiomégalie globale souvent il s'agit d'une augmentation des cavités droites en O.A.G.

L'arc moyen est souvent normal, rarement trouve-t-on une dilatation des branches de l'artère pulmonaire.

L'électrocardiogramme peut-être normal au début, mais finit par être perturbé en cas de syndrome carcinoïde avec cardiopathie carcinoïdienne et l'on peut trouver des signes électriques traduisant une hypertrophie auriculaire droite avec onde P de type pulmonaire.

Déviatiion axiale droite de Q.R.S avec augmentation dans les précordiales du rapport R/S.

Parfois on peut trouver un bloc de branche droit complet, des extrasystoles.

Dans certains cas d'atteinte de valvules mitrales (communication interauriculaire, carcinoïde bronchique associé, exception en dehors de ces deux faits) on pourra avoir des signes d'hypertrophie auriculaire gauche..

Le phonocardiogramme est utile pour confirmer et préciser les signes stéthoscopiques.

Au foyer pulmonaire : un souffle méso-systolique d'allure éjectionnelle (losangique), un discret souffle diastolique.

Au foyer tricuspидien : le souffle holosystolique de régurgitation et

le roulement diastolique sont majorés à l'inspiration profonde. Possibilité d'autres souffles non perçus à l'auscultation.

Le piézogramme est un peu modifié.

Le débit cardiaque est légèrement élevé.

Les épreuves hémodynamiques sont intéressantes à considérer pour faire le bilan des lésions anatomiques surtout quand on envisage une intervention (AROENSTY : 6)

Elles se font par cathétérisme droit avec prise des pressions.

Les résultats sont variables. Normalement la pression capillaire pulmonaire est de 8/2/6 celle de l'artère pulmonaire de (AP) : 25/13/8.

En cas de lésions valvulaires on peut avoir une augmentation de pression ventriculaire droite (VD) (45/0/15) pouvant donner un gradient AP/VD-20 mmHg pendant la systole, ce qui témoigne une sténose pulmonaire. Une augmentation de la pression systolique auriculaire droite avec grande onde V auriculaire d'insuffisance tricuspидienne.

Un gradient de pression diastolique entre ventricule droit et oreillette droite traduit l'association d'un rétrécissement tricuspидien. Il peut y avoir aussi des modifications dans la pression pulmonaire artérielle et capillaire, mais souvent ces éléments sont normaux.

On peut associer lors de ce cathétérisme l'étude du phonocardiogramme endocavitaire qui peut enregistrer (WAREMBOURG)¹⁶⁵ un double souffle systolodiastolique de sténose et d'insuffisance pulmonaire, et dans l'oreillette droite, un roulement diastolique et un souffle holosystolique : association, insuffisance et rétrécissement tricuspидiens. L'angiocardigraphie n'est plus pratiquée depuis l'issue fatale d'un jeune malade de 19 ans, lors de cette exploration (BJORK THORSON AXEN).

Aucune des explorations précédentes ne donne avec certitude le diagnostic de tumeur carcinoïde. Elles apportent des éléments de présomption plus ou moins importante. C'est dire l'importance des épreuves biologiques spécifiques qui si elles sont positives augmentent cette présomption mais sans que leur négativité infirme le diagnostic et l'importance de l'examen histologique qui affirme le diagnostic.

f) Examens biologiques spécifiques

Ils sont représentés par le dosages de la sérotonine dans le sang, mais surtout de taux urinaires de ces produits de dégradation : l'acide 5-hydroxyindolacétique (H.I.A.A.).

Actuellement, on tente des dosages sanguins ou urinaires des autres substances incriminées dans la physiopathologie des carcinoïdes (histamine, catécholamines et surtout les kinines et leurs dérivés : bradykinine, kallikréine).

Notons qu'à côté des dosages statiques il existe des tests dynamiques qui consistent à la stimulation de la sécrétion.

1. Les dosages statiques.

1/ La sérotonine et ses métabolites

Précaution : éviter au moins quarante-huit heures avant l'examen l'absorption d'aliments ayant une très forte teneur en sérotonine
exemples : les tomates, les bananes, les pamplemousses.

Dans le même intervalle éviter toute prise de médicaments pouvant interférer avec les méthodes de dosage : exemple en ce qui concerne les dosages par fluorescence on évitera si c'est possible la prise des corticoïdes, des salicylés, des phénothiazines, de la tétracycline. De même on évitera ou on arrêtera quelques jours avant les prélèvements nécessaires la prise des produits ayant un effet antagoniste ou inhibiteur de la sérotonine ou de la mono-aminoxydase.

Ajoutons enfin qu'un taux élevé unique peut être faux et qu'il faudra par exemple en ce qui concerne l'acide 5-hydroxy indolacétique trois recueils d'urines.

Le dosage de la sérotonine sanguine.

. Dans le sang, la plus grande partie de sérotonine est fixée aux plaquettes. Il sera donc nécessaire de prélever le sang total sur anticoagulant de préférence avec du matériel plastique siliconé.

. Les méthodes biologiques restent des méthodes de référence ce sont elles qui ont permis d'isoler la sérotonine.

- 1) Vasoconstriction des vaisseaux perfusés de l'oreille de lapin (Technique de Pages).
- 2) Contraction de la corne utérine de la chatte ovariectomisée et maintenue en oestrus par des injections d'hormones ovariennés. Technique utilisée par ERSPAMER.
- 3) Contraction du colon isolé et atropinisé du rat (Technique de DAGLIESH)

Les méthodes chimiques se font toujours après extraction de la sérotonine .

- 1) Isolement par chromatographie sur papier mono ou bidimensionnelle suivie de la révélation au réactif d'ERLI H .
La différence de coloration permet de distinguer :
le tryptophane : pourpre
la sérotonine : bleu violet
le 5 H I AA : bleu

- 2) Méthode électrophoretique (HEILMEYER)
Elle consiste à doser une solution aqueuse de sérotonine après son extraction par N. butanol et épuration.
On peut doser de trois façons

Le dosage spectrophotométrique de l'absorption ultraviolette qui donne directement la concentration en sérotonine.

Le dosage spectrofluométrique +++ (UNDENFRIED)

Le dosage colorimétrique (UNDENFRIED)

Résultats

Un taux normal est compris entre les valeurs 0,02 et 0,3^{gamme} par ml de sang chez l'adulte.

Dans la carcinoïdose

on obtient généralement des valeurs élevées²
plusieurs gammes par ml de sang 0, à 2m cg par ml

BERNARD et ALDENSTROM ont signalé lors des flushes l'existence de taux allant jusqu'à 12 à 15 gamma .
Mais dans 30 p. 100 des carcinoïdes la sérotoninémie est normale .

Le dosage des métabolites de la sérotonine

Il s'agit des dérivés indoliques hydroxylés en particulier de 5-HIAA, produit de dégradation urinaire de la sérotonine dont le dosage est le plus communément effectué dans le bilan biologique des carcinoïdes .

Principe : sur les urines des 24 heures , extraction (urines préalablement acidifiées par un solvant organique non miscible, suivie de l'évaporation ou d'une nouvelle extraction par une solution alcaline . Enfin, sur le résidu d'évaporation, on pratique une réaction colorée

Plusieurs méthodes de dosage existent

- . Méthode d'UDENFRIEL
- . Méthode de HANSON dont une variante de SMIRARDIN
- . Méthode de perchlorate de Flanylum
- . Méthode de SJOGREN-SMA

Les autres métabolites de la sérotonine (du tryptophane) se dosent selon des procédés analogues mais ne sont pas fréquemment demandés (dérivés acétylés, méthylés, autres indols, pigments ...)

Le taux urinaire de l'acide 5-HIAA normal est compris entre 3 et 12 mg/ 24 h . Il est nécessaire de faire trois dosages pour éviter des erreurs dues à des fluctuations de sécrétion ou à des surcharges alimentaires .

Un syndrome carcinoïdien est suspecté pour des taux au-dessus de 40 mg/24 h . Habituellement (dans 30 p. 100 des cas), il n'y a pas de résultat faussement positif .

2/ Les autres substances⁵

Elles sont dosées dans certaines conditions techniques qui ne sont pas encore de routine .
Ce sont essentiellement : la bradykinine, la kallikréine, l'histamine, les prostaglandines et les catécholamines .

2. Les dosages dynamiques

Un dosage de base est effectué, ensuite on effectue des dosages à des rythmes donnés après administration du produit test .

Geoffroy (1969) dose la sérotoninémie après stimulation digestive avec un soluté contenant 50 g de glucose dans 100 ml d'eau dans laquelle on peut avoir ajouté une certaine dose d'alcool ou de corps gras .

KAPLAN et Coll. proposent un test pour détecter un syndrome carcinoïdien (86) par administration en perfusion pendant 4 heures de gluconate de calcium à la dose de 15 mg/kg . On fait des dosages de 5HT et de 5H.I.A.A. avant et après . Il aurait obtenu des résultats intéressants caractérisés par l'apparition d'un syndrome clinique accompagné d'une élévation du taux de l'A. 5H.I.A.A.

g) L'examen anatomopathologique

Nous décrivons surtout les signes histologiques et histo-chimiques que l'anatomopathologiste est souvent amené à constater laissant au chapitre "Caractères anatomiques" l'étude détaillée des lésions .

Macroscopie : La tumeur carcinoïde est généralement de petite taille . Son diamètre va de quelques millimètres à 1 ou 2 cm . Les métastases sont souvent plus volumineuses que les tumeurs primitives .

A la coupe, la section est blanc-jaunâtre . La périphérie de la tumeur est généralement bien limitée à la sous-muqueuse refoulant une muqueuse souvent intacte . Cette muqueuse paraît parfois ou congestive, ou parcourue de stries blanchâtres . Exceptionnellement elle est ulcérée; la tumeur prenant alors l'aspect d'un polype sessile, d'une tumeur végétante ou d'une virole scléreuse qui ont toutes l'inconvénient de réduire la lumière intestinale .

L'infiltration vers le bord mésentérique est un signe pathognomonique, elle va entraîner une rétraction de la paroi et du méso correspondant .

L'anse en regard prend un aspect coudé décrivant une boucle à angle aigu qui joue un rôle ^{dans} les accidents obstructifs .

La tumeur est souvent unique mais elle peut être multiple au même segment digestif ou à deux étages différents .

L'incidence topographique est en moyenne : 47 p. 100 pour l'appendice, 29 p. 100 pour le grêle (27,5 p. 100 pour l'iléon), 19 p. 100 pour le rectum et le colon, 2 p. 100 pour l'estomac, 1,3 p. 100 pour le duodénum, 1 p. 100 pour le diverticule de Meckel et environ 0,2 p. 100 pour la vésicule biliaire

Le microscope optique permet de décrire des cellules cubiques ou polygonales ou cylindro-cubiques . Leur noyau central, arrondi présente des granulations chromatiques . Le cytoplasme basophile contient des granulations acidophiles, argyrophiles et argento-réductrices .

Un fait essentiel à signaler : on ne note que très rarement des monstruosités et des atypies cellulaires . Sur le plan histologique, il est donc très difficile de distinguer les carcinoïdes bénins de ceux à évolution maligne .

Les cellules tumorales se trouvent groupées en cordons anastomosés entre eux et créusés de nombreuses cavités-acineuses : disposition en nids qui les a fait comparer aux naevus cutanés .

Une basale continue entoure ces lobules tumoraux disposés dans un stroma conjonctif riche en faisceaux de collagène et parcouru de nombreux vaisseaux .

Ces amas et cordons des cellules épithéliales sont localisés dans la sous-muqueuse mais peuvent essaimer vers le mésentère, les vaisseaux sanguins et lymphatiques .

Il existe au voisinage, d'importantes² réactions des tissus intestinaux : hyperplasie des fibres lisses, des faisceaux nerveux, du tissu conjonctif.

La structure histologique des métastases ressemble à celle des tumeurs primitives .

Le microscope électronique révèle l'ultrastructure des cellules et surtout montre les granules sécrétoires .

Les cellules sont accolées très étroitement . Les pôles apicaux de plusieurs cellules limitent les cavités centro-acineuses tandis que les bords cellulaires libres portent de nombreuses villosités .

Le noyau est ovale, avec un gros nucléole dense et une chromatine en charpente finement disposée . Des sacs ergatoplasmiques, des ribo-

somes, de nombreuses mitochondries à crêtes rares et espacées et à matrice peu dense, entourent le noyau .

Dans le cytoplasme on trouve en outre : un appareil de Golgi, des granules sécrétoires de forme ronde et de nombreuses inclusions qui seraient dues aux lysosomes .

Mais, ici non plus, la prolifération cellulaire n'est pas expliquée car les atypies cellulaires restent rares.

L'étude histochimique est représentée essentiellement par les réactions d'argyrophilie, d'argento-affinité, d'argento-réduction, de diazo-réaction et de fluorescence .

On peut aussi doser dans les tissus la sérotonine, la kallikréine .

Avant de clore ce chapitre, signalons qu'il existe des classifications histologiques tendant à réunir les tumeurs carcinoides selon leur origine embryologique .

Nous proposons à la fin du chapitre " Caractères anatomiques " les tableaux résumés de cette conception selon les auteurs qui la défendent .

IV.

DIAGNOSTIC DES CARCINOÏDES DU TUBE DIGESTIF

A. DIAGNOSTIC CRITIQUE

Nous pouvons, avec SOGA et WAZATA (117), classer les critères de diagnostic des carcinoïdes en cinq groupes :

1. Les manifestations cliniques dont l'orage vaso-moteur
2. Les critères biochimiques : la sérotonine, l'A. 5 H.I.A., la 5 H.T.P., l'histamine, la bradykinine, la kallikréine, les prostaglandines...
3. Les caractères morphologiques (types A, B, C, D et Mixtes), histochimiques (argyrophilie, argentoaffinité, absence de réactions), ultrastructuraux (granules sécrétoires spécifiques au microscopique électronique).

Sur le plan clinique et pratique, les démarches vers le diagnostic positif seront différentes selon qu'il y a ou pas de symptômes évocateurs du syndrome carcinoïdien.

En l'absence de ces éléments cliniques, le diagnostic sera le plus souvent une découverte de l'anatomopathologiste.

Bien que non spécifiques, quelques petits signes méritent d'attirer l'attention : une douleur abdomino-thoracique ascendante accompagnée de sensation de constriction thoracique, l'existence d'un ou plusieurs éléments radiographiques décrits par Geoffroy et surtout l'accélération du transit, l'image d'angulation de l'anse intestinale. Rarement on pensera en ce stade à demander un dosage urinaire de l'A. 5 H.I.A.

Il est en tout cas utile de signaler la nécessité de pousser les explorations en présence des troubles digestifs persistants ou récidivants qui ne trouvent pas leur explication par ailleurs : opacification barytée du tube digestif, artériographie du tronc coeliaque et surtout de la mésentérique supérieure, examen endoscopique avec biopsie et dans certaines conditions une exploration chirurgicale avec, là aussi, pratique des biopsies des éléments suspects ou douteux.

L'existence d'un ou plusieurs éléments du syndrome carcinoïdien doit faire rechercher de parti pris un carcinoïde digestif .

Notons d'emblée que ces éléments ne constituent pas toujours le motif d'hospitalisation ou de consultation du malade : nécessité d'un interrogatoire et d'un examen clinique bien menés, problème d'association morbide avec expression de l'affection prédominante, insouciance de certains malades qui négligent certains troubles passagers dont ils font l'objet .

Il faudra donc chercher et faire préciser ces signes : orage vasomoteur et lésions cutanéomuqueuses permanentes, diarrhée motrice et hépatomégalie de métastases, troubles respiratoires à type de dyspnée asthmatoïde, détérioration psychique, lésions valvulaires surtout des cavités droites . Rappelons que l'accès vasomoteur est le signe le plus évocateur et le plus communément retrouvé, que la diarrhée motrice est la plus fréquente des manifestations permanentes, que la cardiopathie carcinoïde est peu fréquente et survient tardivement marquant une évolution grave de la maladie .

Devant un ou plusieurs de ces signes, il sera utile d'une part d'augmenter la présomption en demandant un dosage urinaire de l'A. 5 H.I.A. et d'autre part, faire le bilan du tube digestif à la recherche de la tumeur.

Pour réaliser ce dernier but, deux cas peuvent se présenter :

Dans le premier cas, l'orage vasomoteur est associée à la diarrhée motrice et à l'hépatomégalie irrégulière, ou orage vasomoteur avec diarrhée motrice avec syndrome abdominal type urgence chirurgicale : on pourra pratiquer, si possible après recueil d'urines pour dosage de l'A. 5 H.I.A., une exploration chirurgicale en prévoyant un examen extemporané .

Dans le deuxième cas : absence de troubles digestifs patents, absence d'urgence : ici il sera intéressant de faire un bilan endoscopique, radiographique et artériographique quelque soit le taux de l'A. 5 H.I.A. Dans certains cas et si les circonstances l'exigent ou le permettent d'autres dosages pourront être effectués : en cas de flush en taches rouge-brillant : 5 H.T.P. dans le sérum et dans les urines, 5 H.T. dans les urines, histamine dans le sang et dans les urines; en cas de flush à type d'érythème mêlé à la cyanose : la 5 H.T. dans le sérum et dans les urines .

Toujours dans ces cas où il n'y a pas de caractère d'urgence, on pourra, pour augmenter la présomption, recourir aux tests fonctionnels de stimulation . Mais, ces tests qui sont de réalisation souvent difficiles,

le sont encore plus quant à leur interprétation.

Ils sont cependant intéressants à considérer, car ils permettent de pénétrer un peu la mystérieuse forêt de l'activité sécrétoire des carcinoïdes. Ils consistent à faire ingérer , à injecter une substance ou mettre le sujet dans certaines conditions et d'observer des manifestations (fluxus) et de doser le sang ou les urines certaines substances (sérotonine, 5HIAA, bradykinine , histamine) ou de relever les constantes hémodynamiques vasculaires.

C'est ainsi que MASON D. et MELMON K.L. ont étudié les réponses vasculaires de l'avant bras des carcinoïdes par le test au froid et les injections d'épinéphrine et de bradykinine. OATES et collaborateurs ont étudié la relation entre le syndrome carcinoïde et la sérotonine, la bradykinine, l'histamine.

Dernièrement (1972) KAPLAN a proposé un test : perfusion de gluconate de calcium qui révélerait un syndrome carcinoïdien. Rappelons l'intérêt de la scintigraphie, et artériographie du tronc coeliaque pour le bilan des métastases.

Après avoir obtenu une prescription solide par les méthodes précitées : manifestations cliniques, examen radiographiques, endoscopiques, artériographiques, on pratiquera une laparotomie exploratrice pour chercher la tumeur primitive et les métastases. Ici aussi nécessité de prévoir un examen extemporané. L'examen histologique reste en effet le critère essentiel du diagnostique positif.

B- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

En l'absence des signes spécifiques, le problème, avons-nous dit est de penser aux carcinoïdes.

Mais quand certains signes évoquent une tumeur carcinoïde (le plus souvent digestive) à quoi faudrait-il penser en même temps ?

I° Le syndrome carcinoïdien clinique

A/ Les troubles cutanéomuqueux

Rappelons qu'ils comprennent les manifestations vasomotrices dominées par l'orage vaso-moteur, les téléangiectasies, les érythèmes permanents, enfin l'aspect pellagroïde.

1. Il ne faudra pas confondre l'orage vaso-moteur avec des manifestations vaso-motrices de mécanisme physiologiques:

- Nous insisterons sur les troubles vaso-moteurs de la ménopause qui se traduisent comme de bouffées de chaleur ascendantes accompagnées de malaise, de rougissement de visage et de transpiration. Elles ont aussi des facteurs déclenchants: climatiques, alimentaires, émotifs. L. de GENNES qui les a bien décrites pense qu'elles peuvent durer des années en diminuant de fréquence et d'intensité après la ménopause. Quelques faits peuvent cependant les différencier de l'orage vaso-moteur qui a une progression descendante qui peut se voir en dehors de la période péri-ménopausique et qui peut ne pas s'arrêter au flush mais se prolonger par deux phases de cyanose et de palissement qu'on ne trouve pas dans la rubéfaction ménopausique.

- Parmi les autres érythèmes physiologiques, nous ne ferons que citer: les érythèmes post-prandiaux d'origine digestive, les érythèmes émotifs des craintifs, des colériques, des pudiques.

2. Parmi les causes non physiologiques, il faut considérer les substances vaso-motrices médicamenteuses ou non, des maladies des physiopathologie voisine, des maladies des glandes endocrines, certaines affections immuno-hématologique, certaines amino-acétopathies.

Il faut remarquer ici comme au paragraphe précédent le fait qu'il n'y a que la phase de flush, que ce tableau fait partie des circonstances bien déterminées.

- Les substances vaso-dilatatrices médicamenteuses ou accidentelles
Citons : les vasodilatateurs de synthèse, l'acide nicotinique, l'alcool, le nitrite d'amyle. Parmi les autres substances médicamenteuses ont été signalés des incidents du même genre avec : des antidiabétiques oraux ex. CARBUTAMIDE, PHENBUTAMIDE, et les BIGUANIDES (la phenyl biguanide); LE DISULFIRAME utilisé dans la cure de l'éthylisme chronique car déclenche une congestive accompagnée des malaises.

- Il faut aussi distinguer du flux carcénoïde les manifestations des affections suivantes : un oedème angioneurotique; une intoxication histaminique lors de consommation abondante des certains produits (Thon de conserve, certains vins) ; un dumping syndrome chez un gastrectomisé dans les suites opératoires ; des accès vasomoteurs dans certaines affection immuno-hématologiques (accutisation d'une leucémie myeloïde, cryoglobulinémie, hémopathie lympho-réticulaire chronique) ; des amino-acidopathies (homocystinurie, porphyries congénitales) ; des atteintes ganglionnaires douloureuses intracrâniennes; mais surtout les certaines maladies glandes endocrines qui posent des problèmes de diagnostic et de physiopathologie d'autant plus que l'association est fréquente (pathologie thyroïdienne, pathologie surénalienne, pathologie du pancréas insulaire, la tumeur endocrine de médullaire d'origine thymique probable et l'adénomatose polyendocrinienne).

3. Les téléangiectasies et les érythèmes permanents peuvent offrir des discussions diagnostiques.

- Le visage enluminé, haut en couleur du polyglobulique. Mais ici on peut noter que la rougeur quoique atténuée est présente d'une façon diffuse à tout le corps et à toutes les muqueuses, qu'une splénomégalie est souvent associée, qu'un prurit existe dans beaucoup de cas.. La numération formule sanguine donne le diagnostic de la polyglobulie.

- La rosacée de la femme de 40 à 50 ans

- L'érythrocyanose et la couperose de l'éthylisme chronique.

D'autant plus trompeuses qu'elles peuvent s'accompagner d'un gros foie. Il faudra chercher d'autres signes objectifs de l'intoxication éthylique : polynévrite sensitivomotrice, un syndrome d'hypertension portale. En cas de doute, la paracentèse avec biopsie hépatique affir-

- Les modifications cutanées au cours des collagénoses (le lupus érythémateux aigu disséminé, une dermatomyosite).
- Peuvent prêter à discussion : des actino-dermatoses des sujets photosensibles, des érythèmes dus aux radiations solaires, le faciès coloré des mitraux.

4. L'Aspect pellagroïde de la peau doit faire discuter

- une pellagre vraie par carence exo ou endogène
- des états pellagroïdes des autres origines : médicaments interférant avec la vitamine PP surtout les antituberculeux(ISO- NIAZIDE , ETHIONAMIDE, LE 6MERCATOPURINE, LA CHLOROMYCETINE); la malabsorption digestive, l'éthylisme chronique associant carence et malabsorption.
- Rarement et dans certaines conditions ces lésions pourront faire discuter : des taches lepromateuses (ici trouble de la sensibilité, si doute la biopsie donnera une bacilloscopie positive dans cette forme lépromateuse); des teignes de la peau glabre; des lésions cutanées de l'onchocercose (ici prédominance aux jambes, aspect symétrique); la roséole syphilitique; la vitiligo.

5. Les lésions pseudo-sclerodermiques.

B/ Les troubles digestifs.

Nous avons dit la nécessité d'un examen des selles et du bilan biologique général pour mettre en évidence le caractère purement motrice de la diarrhée et des douleurs pour éliminer ainsi une parasitose intestinale.

En ce qui concerne le gros foie, il faudra discuter les hépatomégalies d'autres causes : cardiaque , cirrhotique notamment.

C/ Les troubles respiratoires n'ont rien de particulier si isolés, de même que les perturbations psychiques.

D/ Les lésions valvulaires droites.

Les signes stéthocoustiques sont tardifs. le souffle mésosystolique du foyer pulmonnaire peut faire discuter un rétrécissement pulmonnaire congénital. Mais ce dernier est rarement isolé et entre dans le cadre des cardiopathies cyanogènes.

De même le roulement diastolique au foyer tricuspideen peut faire discuter une atteinte tricuspideenne congénitale (ici elle est précoce) ou une atteinte rhumatismale : interrogatoire nécessaire mais dans ce dernier cas l'atteinte tricuspideenne est souvent associée à celle des valves mitrale et aortique (ce qui est rare en cas de carcinoïdose).

Rechercher toujours des symptômes associés qui peut-être, n'existent plus : orage vaso-moteur, diarrhée motrice.

Les examens hémodynamiques peuvent être pratiqués si utiles.

II° Le syndrome carcinoïdien biologique

A/ En ce qui concerne la sérotonine et ses métabolites urinaires, notamment l'acide 5H.I.A. Rappelons qu'il y a des précautions à prendre avant les dosages.

Celles-ci étant prises les fausses positivités sont rares voire exceptionnelles. Mais, comme nous l'avons dit, un syndrome carcinoïdien peut se voir lors d'une affection non carcinoïde ou non considérée comme telle dans l'état actuel des connaissances. Rappelons le dumping syndrome (LEITLIN) les tumeurs endocrines du pancréas (PUJOL; 1963).

B/ Les dosages de kallikréine et de bradykinine ne se font encore que dans des laboratoires spécialisés. Rappelons qu'il existe une élévation de la bradykininémie dans le dumping syndrome et dans certaines tumeurs pancréatiques endocrines.

Depuis LEVINE et SJOERDSMA 1963 qui en injectant des sympathicomimetiques à des carcinoïdiens ont provoqué de flushes typiques, nous savons qu'il existe une interaction entre ces substances et le système de kinines. Par ailleurs l'injection de bradykinine provoque des accès vaso-moteurs et OATES et BUTLER ont constaté une augmentation de bradykinine et de kallikréine lors d'un accès vaso-moteur spontané.

C/ Histamine : Elle a été trouvée augmentée dans le sang et dans les urines de malades atteints de carcinoïdose surtout gastrique, bronchique, pancréatique et biliaire (WILLIAMS et SANDLER); donc des organes dérivés de l'intestin primitif antérieur. Mais on peut trouver des élévations des taux d'histamine dans les mastocytoses diffuses, dans les intoxications aiguës par

l'histamine, exemple lors de certaines consommations contenant de fortes concentrations d'histamine : thon, vin, bière.

D/ Les prostaglandines ont été trouvées par SANDLER en 1968 à de taux élevés dans un carcinoïde digestif : 420 ng/g de tissu (la prostaglandine F2 alpha).

III° Le Syndrome histologique et histochimique

Les anatomopathologistes reconnaissent facilement le caractère histologique : nombreuses découvertes fortuites. Le but recherché actuellement par plusieurs histologistes c'est de classer les formes morphologiques et les réactions histochimiques dans des familles provenant d'une même origine embryologique.

IV° Les signes radiologiques : radiographique et artériographique.

Parmi les cinq éléments radiographiques seuls l'accélération du transit et l'aspect d'angulation possèdent une certaine spécificité; les autres : image lacunaire; image de sténose, image de refoulement doivent faire discuter d'autres processus tumoraux.

À niveau de l'estomac et du duodénum essentiellement des tumeurs bénignes donnant une image pseudo-polyreuse. Rarement on voit de grosses lacunes irrégulières avec défauts qui évoquent un cancer envahissant .

Au niveau du grêle il faudra discuter les tumeurs bénignes et malignes de cet intestin grêle.

Parmi les tumeurs bénignes (DUPUY -VALLIN, il faudra penser : aux adénomes isolés ou multiples associés à d'autres localisations gastrique , duodenale, colique ou rectale;

aux lipomes isolés ou multiples; aux angiomes; aux léiomyomes, fibromes, neurofibromes sous muqueux ou sous séreux; à l'endométriose du grêle qui est rare; aux granulomes surtout autour des corps étrangers post-opératoires et à la pneumatose kystique qui donne les images hydroaériques.

Parmi les tumeurs malignes (DUPUY-VALLIN, HOLLENDER-OTTENI) il faudra discuter :

-Les épithéliomas ou adénocarcinomes. Ici localisation surtout jéjunale. Ils donnent à la radiographie une dilatation en amont variable avec le siège .

-Les sarcomes qui comprennent les lymphoreticulosarcomes et les léiomyosarcomes pouvant donner des images lacunaires pseudo-anévrysmales avec augmentation du calibre d'une anse fixe et parfois des signes plus précis à type des flaqes à contours polygonaux avec bords lacunaires abrupts.

-les autres tumeurs malignes seront aussi discutées : les mélanomes malins, les plasmocytomes, les tumeurs métastiques, la lymphogranulomatose maligne intestinale, le sarcomes pigmenté idiopathique ou maladie de KAPOK.

Au niveau du colon et du rectum il faudra éliminer les tumeurs bénignes et inflammatoires : chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune : les polypes isolés ou multiples, la polypos diffuse essentielle ou familiale et les tumeurs villeuses après 40 ans ; à tout âge : des tumeurs rares (fibromyomes, léiomyomes, lymphomes, neurinomes, schwannomes, lymphomes, angliomes et hémartomes); des tumeurs pseudo-inflammatoires (tuberculose; coecale, amœbomes coliques, actinomycoses coecales, pseudo-polyposes de la rectocolite hémorragique, de la bilharziose ou cryptogénétique.

L'artériographie notamment mésentérique supérieure fera discuter tout processus tumoral se révélant par une hypervascularisation anarchique.

V° Les Signes endoscopiques (gastrique, rectocolique)

S'ils posent les diagnostics, ceux-ci pourront être résolus par la pratique de biopsie. Avant ce geste, le diagnostic sera celui des autres tumeurs soulevant la muqueuse et en cas d'ulcération de celle-ci on pourra discuter les tumeurs sessile. rarement des tumeurs péliculées.

VI° Le syndrome Carcinoïdien des affections non carcinoïdes

- Les carcinomes pancréatiques (McMULLER et HANSON, DENGLER, VANDERVEER et coll.).
- Les carcinomes pulmonnaires (HANISON et Coll., WILLIAMS et AZZOPARDI, GOWENLOCK et Coll.)
- Les carcinomes anaplasiques d'origine inconnue (SMITH et Coll.)
- Les carcinomes médiastinales thyroïdiens primitifs (MOEPTEL et Coll.

VII° Enfin il convient de signaler le problème posé par les tumeurs endocrines de médiastin d'origine probablement thymique (ROSAIG. et HIGA E.) et celui de l'adénomatose polyendocrine dont les mêmes auteurs rapportent trois cas.

C. DIAGNOSTIC TOPOGRAPHIQUE.

Nous traiterons les localisations isolément réservant au chapitre suivant une étude synthétique sous l'angle embryologique avec aspects chimiques, biochimiques et histologiques.

A) Les carcinoïdes digestifs.

De loin les plus fréquents. Peuvent siéger en un point quelconque du tube digestif depuis l'oesophage abdominal jusqu'à l'anus.

I° LES CARCINOÏDES DE L'OESTOMAC ET DU BAS OESOPHAGE.

En fait, la localisation oesophagienne primitive est exceptionnelle, il s'agit d'un envahissement de l'oesophage sous diaphragmatique par un processus tumoral gastrique.

Les carcinoïdes gastriques sont rares. Leur fréquence est diversement appréciée selon les auteurs.

- Par rapport à l'ensemble des carcinoïdes : 1 - 4 p 100.
- Le rapport : 2 - 4 p 100 (170) : 10/170.
KROUMBÁRAKOV : 3 p 100.
KUIPER et Coll : 1,3 p 100 (72) 1/72.
PEARSON Et Fitzgerald : 2 p 100.
SOGA et TAZAWA : 2,4 p 100 (62) 14/72.
BRODMAN : 2 - 3 p 100.

La première description en a été rapportée par VON ASKA NAZY en tant que découverte autopsique chez deux malades en 1923 en Allemagne.

Plusieurs observations furent ensuite publiées et souvent des découvertes histologiques.

Parmi les publications citons les études récentes de LUTZOW, de MELVIN, GODWIN et MOHARDT.

Le premier cas d'un carcinoïde gastrique infiltrant le bas oesophage a été publié par BRODMAN qui publiait en même temps la 95e tumeur carcinoïde gastrique.

Ils ont été décrits chez des malades de 15 à 89 ans sans prédominance d'âge ~~sex~~ (moyenne 48 ans). Ils sont souvent latents ce qui explique la fréquence des découvertes fortuites : radio-graphiques endoscopiques ou lors d'une intervention. Pour maladie associée (ulcère gastroduodénal surtout, ou lors d'une autopsie. Les symptômes fonctionnels quand ils existent n'ont aucune spécificité : c'est surtout une symptomatologie douloureuse et hémorragique. Douleur épigastrique à type de brûlure évoquant un ulcère peptique, mais la prise des autres acides est inefficace, une hémorragie à type d'un mélaena microscopique. Parfois, une altération de l'état général avec perte pondérale. Rarement, on aura des flushes même en cas de carcinoïde malin. Ces accès sont d'ailleurs d'un type particulier "à taches brillantes" selon certains auteurs".

Un transit baryté oesogastroduodénal en couche mince, montre souvent une image lacunaire de type bénin : aspect de polype. Parfois, il montre une lacune non homogène avec défauts qui fait suspecter la malignité.

L'oesogastroscoie si elle était faite (avec ou sans biopsie) montrerait aussi l'aspect polypeux de la tumeur.

Mais, ces explorations peuvent demeurer négatives alors qu'il existe un carcinome : localisation sous muqueuse et la petitesse de la tumeur au départ.

Le diagnostic est rarement fait avant la révélation par les métastases ou un syndrome carcinoïdien éventuel et l'on a le droit de discuter un polype adénomateux, un carcinome leiomyome voire un lymphome.

Cette évolution maligne est trouvée dans 18 p 100 selon JOUANNEAU et MALAFOSSE et selon MARSCHALL, 20 à 25 p.100 selon MAC DONALD, RITCHIE (1956), DAVIES (1959), 17 à 30 p 100 d'après BRODMAN, 15 - 17 p 100 selon SANDERS et AXTELL.

Leur diagnostic n'est fait cependant la plupart du temps qu'à l'examen opératoire, malgré l'envahissement pariétal de l'organe. Ces tumeurs ainsi que leurs métastases sont peu sécrétantes et donnent rarement un syndrome carcinoïdien : l'A. 5HIA est souvent normal, mais peut être élevé; parfois on trouve une hyperhistaminémie et une hyperhistaminurie. De même l'hypersecretion du HCL est fréquente dans le sang et dans les urines.

L'examen anatomo-pathologique permettra de préciser le caractère de la tumeur et de ses métastases.

La tumeur primitive est de taille variable ; elle peut être petite évoquant un adénome ou un myome sous muqueux, comme dans la publication de BOCKVZ (1963) ou comme dans notre observation n° , ou consister en une énorme masse qui fait penser à un carcinome comme dans le cas de BÉRE .

Le siège aussi est variable : surtout pylorocentral, puis cardial, fundique ou corporéal (grande courbure, petite courbure, médio-gastrique.)

Situation des 95 premières tumeurs carcinoïdes (Brodman)

Pylore et antre :	22
Grande courbure :	10
Petite courbure :	7
médiogastrique :	8
cardio-fundus :	9
Divers :	32
Sans siège précis :	7

La tumeur gastrique peut être unique ou multiple (PESTANA et COLL 1963, WILLIAMS hyperplasie).

Elle peut être associée à d'autres affections gastriques tumorales ou non : ulcères gastroduodénaux (BÉRE), un adénocarcinome (PARKS). SOGA a même décrit un adénocarcinome à cellules argentaffines qui pose des problèmes d'étiopathogénie.

L'extension peut être nulle. Par ailleurs la tumeur peut infiltrer les parois gastriques. Nous avons parlé de l'observation de BRODMAN : chez une femme de 66 ans présentant des douleurs épigastriques compliquées sans syndrome carcinoïdien, le transit oesogastrique montre une masse occupant le fundus et le 1/3 inférieur de l'oesophage. A l'oesophagoscopie pratiquée on constate une striction à 36 cm de la bouche oesophagienne. La biopsie pratiquée lors de cette manoeuvre est interprétée comme un adénocarcinome. On pratique une laparotomie qui met en évidence la masse fundique occupant aussi le cardia et le 1/3 inférieur de l'oesophage. Il n'y a pas de métastase hépatique ni ganglionnaire visible. On pratique alors une oesophagogastrectomie. L'examen histologique de la pièce révèle que la tumeur était un carcinoïde

malin qui aurait envahi 4 cm de l'oesophage. Il trouve par ailleurs une métastase ganglionnaire au niveau de la petite courbure. L'acide 5 H.I.A était normal. Le contrôle du malade pendant 3 ans est normal.

L'extension à distance se fait donc surtout aux ganglions lymphatiques, puis tardivement au foie, ensuite probabilité de métastases cutanées et sous cutanées. Ce bon pronostic est constaté par beaucoup d'auteurs : suivie jusqu'à dix huit ans, ce qui oblige un peu à une chirurgie moins agressive. LAPEYRE et P.DAVIDOVITCH 1971, sous le titre "les carcinoïdes gastriques peuvent ils survivre vingt ans" parle d'un carcinoïde gastrique avec métastases hépatiques, opéré il y a 5 ans (article de 1971). L'état de santé du malade reste satisfaisant malgré un très gros foie métastatique.

Le début de la maladie semble remonter à 1949. Les auteurs soulignent aussi le caractère peu sécrétant des métastases et la discrétion du syndrome carcinoïde chez le patient.

AXTELL et SANDERS dans les cas opérés ont eu des survies de 8 -18 ans.

Beaucoup d'autres pensent aussi que la mort survient tard par défaillance cardiaque droite.

La morphologie prédominante est de type trabéculaire avec anastomose fréquente et aussi une structure tubulaire avec cavité acéneuse ou en rosette (SANDERS, WILLIAMS et SOGA,TAZAWA).

Dans la classification de ces deux derniers, on trouve des tumeurs B et C et B+C. On a pu trouver des tumeurs carcinoïdes associées à un hyperplasie diffuse à des cellules argyrophiles.

Quant aux réactions histochimiques elles sont faibles ; sur les 14 carcinoïdes gastriques de SOGA et TAZAWA, 4 présentent une argyrophilie, 1 une argentaffinité et 9 ne réagissent pas.

II° Les carcinoïdes du duodéno pancréas et voies biliaires.

Ils sont parmi les moins fréquents des carcinoïdes du tube digestif : 2 à 3 % des carcinoïdes digestifs : dans le rapport : 7/170, SAVER 10/567, SANDERS et AXELL : 64/2502, SOGA et TAZAWA : 7/62, KUIPER et COLL : 2/72.

Ils ont des rapports avec les adénomes à cellules B, les adénomes à cellules non B, (origine +).

Sur le plan clinique le diagnostic est rarement posé avant le syndrome carcinoïdien et l'examen histologique, c'est à dire avant l'intervention. Ils peuvent en effet, ou rester latents, ou se traduire par une symptomatologie impersonnelle : une douleur épigastrique non rythmée par les repas, ou au contraire à type de fringales évoquant un ulcère bulbaire: observation n° 1 de GILLE^S; une anémie ou importante : observation n° 2 de GILLE^S, ou faible ; par hémorragie à minima sous forme ~~d'un~~ chronique d'un méléna occulte, signes d'obstruction ou d'occlusion, rétention biliaire par obstruction du cholédoque pouvant entraîner un ictère.

Mais souvent ils sont de découverte fortuite, soit comme tumeur bénigne à la radiographie ce qui entraîne leur ablation ou découverte fortuite associée à un ulcère, très fréquemment.

Lors de ces découvertes, la tumeur est située souvent sur le bulbe duodénal qui peut être très déformé et évolue le plus souvent d'une façon bénigne et surtout après exérèse qui peut être limitée à cause de cette grande possibilité de manifestations fonctionnelles, du dépistage radiologique et de l'association fréquente à un ulcère qui est une affection très parlante. Il a été décrit l'existence simultanée des tumeurs carcinoïdes duodénales et iléales.

Pour JOUANNEAU les carcinoïdes à localisation ampullaire et péri-ampullaire ont une évolution un peu plus maligne.

Pourcentages de métastases d'environ 16 p. :

SANDERS et AXTELL : 23 p. 10.

Ces métastases peuvent intéresser les ganglions, le foie, les poumons, les os.

En ce qui concerne l'histologie on a presque les mêmes résultats qu'au niveau de l'estomac, prédominance du type B, réactions histochimiques très faibles (1/5 dans la série de SOGA : duodénum, 1/2 pancréas.)

Problème d'histogénèse commune entre les adénomes à cellules B, les adénomes à cellules non B, et les carcinoïdes.

Même remarque en ce qui concerne la biologie.

III³ Les carcinoïdes de l'intestin grêle : jéjunum et iléon.

Ils sont en général le plus fréquemment rencontrés après les carcinoïdes appendiculaires et cette fréquence peut aller de 30 p. 100. C'était la localisation la plus représentée dans le rapport (70/170)

D'autres auteurs donnent :

SANDERS et AXTELL : 871/2579

E. PAUL : 16/70

SOGA : 3/62

KUIPER : 27/72 (34,4 p. 100)

L'incidence moyenne est donc de 29,4 p. 100. Ils se retrouvent d'autant plus fréquemment que l'on se rapproche de la valvule iléo-coecale (JOUANNEAU). Ils sont donc plus rencontrés sur l'iléon (27,5 p. 100) que sur le jéjunum (1,5 p. 100). Par rapport aux néoplasies du grêle leur fréquence va de 7-9 p. 100 mais quand on ne considère que les tumeurs malignes, elle va selon les auteurs de 17,2 à 35 p. 100.

ROCHLIN ~~ET~~ et LONGHINE	: 18,6 p. 100
PAGTALUNAN	: 20,8 p. 100
OSTERMILLER	: 17,4 p. 100
BROOKES	: 19 p. 100
SETHI	: 35 p. 100
HAFFNER	: 32 p. 100
DOLL et COLL	: 24 p. 100

Ces auteurs dans leur propre série de 21 tumeurs malignes primitives du jéjunum et de l'iléon ont démontré sur 21 cas 5 carcinoïdes malins.

C'est à ce niveau que la maladie peut se montrer sous sa forme type.

Elle peut rester latente et constituer une découverte d'anoplasie ; Ailleurs elle peut se révéler par des douleurs abdominales variables, une altération de l'état général, une diarrhée, des accidents obstructifs récidivants (JOUANNEAU), rarement par un syndrome abdominal aigu à type d'occlusion par volvulus ou invagination, à type de perforation ou d'infarctus intestinal aigu.

Rappelons que l'examen radiologique est intéressant car susceptible de mettre en évidence sinon l'aspect caractéristique décrit

par MILLER et HERMAN, au moins un ou plusieurs^{des} éléments regroupés par GEOFFROY : image lacunaire, angulation de l'anse intestinale avec distension en amont, refoulement en périphérie de l'intestin par la masse tumorale métastatique, accélération du travail intestinal.

Quant à l'artériographie notamment mésentérique supérieure, elle permet dans certains cas de visualiser un processus tumeur (REVTERS ET BOIJEN, CLAPS RJ).

Ce dernier rapporte un cas de tumeur carcinoïde découverte avant de grosses manifestations cliniques. Les premiers signes d'envahissement mésentérique seraient constitués par l'irrégularité et la fixité ou aspect figé des vaisseaux puis les arcades du grêle adjacent sont atteintes avec altération probable de l'arcade iléale anastomotique. A cause de la rétraction et de la formation à la base les vaisseaux droits dilatés dans la région où l'arcade est interrompue prennent une disposition radiale. Ceci est apparemment dû à la réaction desmoplastique du mésentère envahi avec formation d'un grêle coudé, d'une boucle dont la tumeur carcinoïde occupe l'apex.

L'artériographie peut cependant être prise en défaut. L'opacification du tronc coeliaque est un des meilleurs moyens pour dépister les métastases hépatiques.

L'évolution maligne est fréquente. On trouve des métastases en effet dans un pourcentage assez considérable : 53 % : dans le rapport, 37 % WAIGNE, SANDERS 30 %, WEDELL 33,4 %, ADAMSON et POSTLETHWART 23 %.

Dans les cas du rapport on trouve une fois sur quatre un syndrome carcinoïde dès le premier examen. Et toujours selon cette même source, la mortalité globale était de 46,8 %.

La biologie est souvent caractéristique, les tumeurs étant hypersécrétantes souvent : taux élevés de 5 HT dans la tumeur, sang et urines.

5 HIAA dans les urines, cependant GROLEAU a publié le cas d'un homme de 48 ans présentant plus de 50 tumeurs carcinoïdes iléales avec métastases ganglionnaires et hépatiques chez lequel le bilan biologique était plus ou moins normal. (1)

L'examen macroscopique peut retrouver une tumeur unique ou multiple : SANDERS pense que 29 % de ces tumeurs sont multiples, jusqu'à 20, GROLEAU : plus de 50 tumeurs iléales, PIERON 56 petites efflorescences de formation tumorale sur 1 m 20 d'iléon.

Par ailleurs elles peuvent être associées à d'autres localisations carcinoïdiennes sur le tube digestif (exemple duodénum). Ou d'autres localisations bronchiques (PIERON - GROLEAU).

Elles peuvent aussi s'associer à des affections non carcinoïdes tumorales ou non (maladie de CROHN & VILOTTET).

Quant à leurs métastases elles se font surtout vers les ganglions lymphatiques mésentériques et vers le foie mais peuvent aussi se faire vers d'autres organes : bronches : problème d'étiopathogénie, mais rarement sous cutanées ou cutanées. Mais NORMAN dans une revue de littérature sur 6 tumeurs carcinoïdes avec métastases cutanées trouve 4 tumeurs du grêle.

SANDERS et AXTELL pensent qu'il y a un rapport entre le diamètre de la tumeur et l'existence des métastases; Ils citent une série de MOERTEL où sur 139 cas de carcinoïdes du grêle 50 % des tumeurs ayant un diamètre supérieur à 1 cm ont donné des métastases, tandis que parmi les carcinoïdes de taille inférieure à 1 cm, seuls 2% ont donné des métastases.

L'examen histologique microscopique, tumeurs de type A de SOG et un peu de type A.C.

Les réactions histochimiques positives dans tous les cas car les cellules argentaffines A présentent aussi une argyrophilie.

IV°- Les carcinoïdes du diverticule de Meckel :

Ils constituent une localisation particulière sur le grêle. Ils sont extrêmement rares. Dans le rapport on en cite 3 et on y cite aussi 43 observations mondiales. WEDELL cite sur une littérature mondiale de 2674 : 32 cas, KUIPER : 1/72, BARCLAY : 1/26. Sur le plan clinique ils sont souvent de découverte fortuite à l'examen d'une pièce opératoire autopsique.

Ils se comportent comme les carcinoïdes du grêle bien plus que comme ceux de l'appendicite. En effet ils peuvent donner des métastases dans 21 % des cas (MARSHALL), SANDERS et AXTELL 20 % (30 cas d'invasion de la paroi intestinale, 16 % des métastases à distance). Sur les 4 cas de tumeurs carcinoïdes de ce diverticule rapportés par KRAVETZ, deux avaient des métastases.

Un syndrome carcinoïde est possible.

Les aspects biologiques et histologiques ressemblent à ceux des carcinoïdes du grêle.

V°- La localisation appendiculaire.

C'est la plus fréquente selon plusieurs auteurs. Cette fréquence va de 30 à 90 % : 56 cas sur 170 du rapport (32,9 %), SANDERS 1173/2579 : 69 %), KUIPER 16/72 (22,2 %). Littérature mondiale de WEDELL 1241/2692 (22 %).

BARCLAY trouve 17 carcinoïdes appendiculaires sur 26. Ces 17 cas ont été obtenus lors de 2 384 appendicectomies : ce qui fait une incidence de 0,71 % d'appendicectomies. Autre 0,2 % appendices enlevés.

L'âge est moins élevé par rapport aux autres localisations : âge moyen 33 ans (pour les carcinoïdes intra-appendiculaire : cet âge moyen est d'environ 58 1/2. Il va de 8 à 68 ans : KYLE).

Le sexe féminin est prédominant ici : 5 hommes pour 12 femmes (ailleurs : 8 hommes pour une femme, d'où dans l'ensemble des carcinoïdes digestifs le sexe est indifférent).

Sa découverte peut être fortuite : trouvaille de l'anatomopatologiste sur un appendice enlevé de principe lors d'une intervention abdominale ou gynécologique (3/17 BARCLAY). Le plus souvent il y a une symptomatologie appendiculaire qui le fait reconnaître ~~tard~~. 10 % peuvent se révéler comme une appendicite aiguë (7 cas sur 17 dans la série de BARCLAY), 10/31 dans la série de Kyle). Le reste surtout lors de l'obstruction de la lumière appendiculaire donnant un tableau d'appendicite chronique : donc douleur récidivante (20/31 = KYLE, 7/17 carcinoïdes BARCLAY).

Mais rarement ou exceptionnellement le diagnostic de tumeur carcinoïde appendiculaire ne sera fait ni avant ni pendant l'opération. Il peut cependant être suspecté devant un appendice présentant une tumeur du bout distal en général.

Les caractères biologiques ressemblent à ceux du grêle, mais la sécrétion n'atteint pas de valeur pathologique car il n'y a pas assez d'évolution : dépistage rapide à cause de la symptomatologie appendiculaire et à cause de la pratique fréquente de l'appendicectomie.

Les caractères histologiques obéissent aux mêmes critères que les carcinoïdes du grêle : prédominance type A, un peu de A + C, Argentaffinite - diazoréaction, Argyrophilie.

Mais les métastases sont faibles : 2,9 % selon SANDERS ; littérature : 3 %.

Ceci aussi peut être à cause de la découverte précoce

chez ces sujets jeunes et la pratique de l'appendicectomie.

L'envahissement ganglionnaire est rencontré jusqu'à 18 % dans le Rapport. (82) Cinq de ces tumeurs carcinoïdes appendiculaires du rapport ont donné la mort (3 par carcinoïdose avec envahissement de l'iléon terminal et du coecum).

Au niveau de la tumeur : celle-ci est souvent unique.

Elle occupe habituellement le 1/3 distal de l'appendice (11 patients de BARCLAY). Parfois on a une oblitération des 2/3 de l'appendice qui englobe la tumeur. Parfois oblitération de la partie distale contenant la tumeur seulement.

Mais DOCKERTY a constaté la présence de ces tumeurs carcinoïdes appendiculaires dans la partie proximale.

MACSON pu constater, lui, l'association du carcinoïde avec oblitération dans la partie distale.

Ici comme dans le grêle on a pu constater (BARCLAY) que la grosseur de la tumeur conditionne l'expansion. Parmi ses 17 observations une avait une dimension allant jusqu'à 4 cm : elle a donné des métastases aux ganglions régionaux. Les autres qui avaient des diamètres inférieurs ou égaux à 2 cm n'ont pas franchi la séreuse.

diamètre de 2 mm reste sous muqueux,

diamètre de 9 mm vont jusqu'à la musculieuse,

diamètre de 9,5 mm vont jusqu'à la séreuse, graisse péri-appendiculaire et aux vaisseaux lymphatiques.

Bonne évolution de tous ces 17 malades : examen de contrôle tous les 3 mois en moyenne de 3 ans 1/2.

Donc, grâce à la symptomatologie toujours bruyante de l'atteinte appendiculaire entraînant fréquemment une appendicectomie, le potentiel de malignité est faible.

Il existe beaucoup d'opinions sur ces carcinoïdes appendiculaires : THORSON a relevé 2 cas de tumeurs carcinoïdes dont les symptômes ont commencé dans l'enfance. STUART et WILLOX ont signalé 5 cas sur 12

des tumeurs carcinoïdes appendiculaires avec métastases et un syndrome carcinoïde depuis la puberté.

Par ailleurs d'autres auteurs pensent que les carcinoïdes appendiculaires peuvent régresser spontanément "auto-ablation des carcinoïdes appendiculaires" BARCLAY.

Rapportons avant de clore ce chapitre l'observation de ^HONSTON qui a constaté chez une jeune femme présentant un carcinoïde appendiculaire qui sécrétait de l'A.C.T.H. et responsable d'un syndrome de CUSHING : celui-ci disparaissant après appendicectomie (8).

VI^o - Les carcinoïdes du colon (BERNARDI 1)

Ils sont moins fréquents que ceux de l'intestin grêle : en moyenne 2%, dans le rapport 13 observations (7,6 %), KUIPER ; 5/72 (6,9 %), littérature (WEDELL) : 28/2692.

La localisation préférentielle est coecale.

Sur le plan clinique ces tumeurs sont reconnues tardivement soit par une symptomatologie évoquant une appendicite : douleur abdominale diffuse ou localisée dans la fosse iliaque droite, syndrome subocclusif, soit par des symptômes qui font penser à un carcinome colique, douleurs abdominales diverses, diarrhée, syndrome obstructif mais rarement hémorragie car tumeur à point de départ sous muqueux. La radiographie montre l'aspect d'un cancer colique. Au stade avant la colonoscopie peut montrer une tumeur de grande taille d'aspect glandulaire.

Les aspects biologiques ressemblent à ceux des tumeurs appendiculaires en cas de tumeurs coecales qui sont les plus fréquentes. De même que les aspects histologiques des carcinoïdes du coecum ressemblent à ceux de l'intestin grêle.

Quant aux carcinoïdes du colon droit, SOGA trouve l'association A + B et B+C : donc mixtes, un peu d'argyrophilie.

Colon gauche) D et mixtes surtout A+B+C

rectum) biologie négative

) histochimie : réactions négatives

L'évolution des carcinoïdes coliques est souvent maligne et ceci d'autant plus gênant que la découverte comme nous l'avons dit est tardive. Les métastases sont surtout ganglionnaires et hépatiques.

La fréquence des métastases est variable :

JOUANNEAU : la tumeur est biologique active dans 2/3 des cas, un syndrome carcinoïde existe une fois sur deux.

SANDERS : 71 % de métastases sur 40 carcinoïdes du coecum, et 52 % de métastases sur 28 cas du reste du colon.

VII^o - Les carcinoïdes du rectum :

Le premier cas a été signalé par SALLIKOW.

Leur fréquence moyenne va de 5 à 12 %.

Dans le rapport 11/170 (6,4 %), KUIPER : 20/72 (27,7 %);

JACKMAN (1954) : 44/112

PERNOWE~~Z~~ et WALDENSHON : 1/33

PESKIN et ORLOFF : 1/20

donc environ 0,1 à 1 %.

Par rapport à tout le tube digestif ils forment moins de 1 % des néoplasmes gastro-intestinaux. Ils se rencontrent surtout chez les sujets de la 6^e à ~~ou~~ de la 7^e à décade (ORLOFF). Environ plus de 74 % des sujets atteints ont plus de 50 ans; La moyenne d'âge est de 55 ans. Il n'y a pas de prédilection ni de sexe ni de race. Ils sont souvent symptomatiques : MARSHALL : 32 % sont de découverte sans symptômes, dans 21% on a des troubles, mais dûs à d'autres causes. Quand ils existent les signes fonctionnels sont surtout représentés par la rectorragie (ulcération), ou un syndrome rectal. Plus tard, peuvent apparaître des signes d'obstruction avec constipation.

Signalons ici l'intérêt de la rectoscopie avec biopsie. Cet examen permet de voir une tumeur de taille variable, d'aspect bénin, généralement sessile, mais quelquefois pédiculée. Une association tumorale est possible : 2 - 4,5 % dans la littérature, 3 associations dans 20 cas de KUIPER ; l'association à un carcinome polypoïde dans la série de 38 carcinoïdes rectaux d'ORLOFF.

Du point de vue biologique la lésion est peu ou pas

sécrétante. Le potentiel d'évolution maligne est faible et est en rapport avec la taille de la tumeur et l'invasion des couches musculaires, d'où intérêt de la biopsie ou d'un examen extemporané lors de l'intervention.

Deux critères : les tumeurs de diamètre inférieur à 2 cm sont pratiquement bénignes.

Les carcinoïdes envahissant la musculature ont de fortes chances d'évolution maligne.

Ces principes semblent être confirmés par beaucoup d'auteurs dont ORLOFF et BATES. 111

Donc importance de la biopsie pour voir l'envahissement de la musculature et la mesure exacte de la tumeur.

Ceci doit retenir l'attention, car, comme nous l'avons dit la biologie est déficiente, sauf quelques exceptions.

Donc tumeur rare, découverte souvent fortuite lors d'une rectoscopie pour autre chose pouvant se traduire par des hémorragies, une constipation, un syndrome rectal, souvent biologie négative. Intérêt du toucher rectal, de la rectoscopie ou rectosigmoïdoscopie qui montre une tumeur jaunâtre, lisse, ferme, rarement pédiculée, soulevant une muqueuse qui la tapisse.

Ce geste permet une biopsie qui donne le pronostic selon la taille et l'invasion ou non de la musculature.

La tumeur est souvent unique, rarement multiple; mais peut être associée à d'autres tumeurs : polype adénomateux, myéloblastome, adénocarcinome. Elle siège souvent dans les 5 derniers centimètres, rarement plus haut et souvent sur la paroi antérieure, rarement sur les côtés. L'extension se fait localement, régionalement, et à distance par voie lymphatique ou sanguine, vers les ganglions mésentériques, le foie, les vertèbres, les surrénales, le poumon, le cerveau, voire les voies urinaires, la rate, l'ovaire.

Autre particularité : aspect histologique :

STOUT : cellules polygonales formant des pseudo-rosettes plus que nappes cellulaires. Elles contiennent des vacuoles à granulations

éosinophiles qui n'ont que rarement une activité argento-réductrice. Ce sont des cellules pré-entérochromes d'Erspamer, type D, de de
SOGA.

Autre originalité : c'est l'évolution rapide des carcinoïdes malins rectaux en 2 ans ou moins : différence avec les autres carcinoïdes qui malgré une généralisation hépatique permettent de longues survies, alors qu'un modeste carcinoïde rectal ~~tire~~ tire sans délai.

VIII^o - Les carcinoïdes pancréatiques et des voies biliaires :

- peuvent être des métastases.
 - symptomatologie proche de celle des carcinoïdes duodénaux.
 - problème de tumeur endocrine du pancréas avec syndrome carcinoïde.
- voir aussi carcinoïdes du duodénum

B - Les carcinoïdes extra-digestifs primitifs :

nous serons très brefs sur ces tumeurs.

I. Les carcinoïdes bronchiques : Ils sont très rares.

Travaux récents : H. VIARS, MICHIELS, BASTTEN, FAVRE, PERRIN et GRASSAS : 4 cas (1969), PIERRON (1970).

Beaucoup pensent que ces tumeurs carcinoïdes bronchiques seraient des localisations secondaires mais d'autres leur reconnaissent des différences cliniques et anatomiques. La coexistence des tumeurs carcinoïdes iléale et bronchique chez un même malade (GROLEAU, PIERON) pose dans le sens du problème de physiopathologie.

Sur le plan clinique les malades porteurs de carcinoïde bronchique, présentent souvent un long passé pulmonaire avec parfois hémoptysie. Lorsque ces carcinoïdes sont malins, il existe une fréquence exceptionnelle d'orages vasomoteurs.

Lors de cette évolution on constate aussi des oedèmes pouvant être attribués à l'hypoprotidémie, à une insuffisance rénale, à une compression par la tumeur ou à une compression du pédicule artérioveineux mésentérique supérieur par les métastases qui peut entraîner

un infarctus mésentérique supérieur. Des radiographies pulmonaires avec des tomographies ainsi que la bronchoscopie, ainsi que la bronchographie lipiodolée font suspecter un processus tumoral bronchique.

La biologie n'est pas d'un grand secours.

L'examen anatomopathologique affirme le diagnostic : macroscopiquement aspect en iceberg d'une tumeur grisâtre bourgeonnante occupant toute une bronche.

Microscopiquement ces tumeurs sont surtout de type A et D avec des formes mixtes A + B, A + C, 5 - 3 - 1 - 1 selon SOGA. Ils présentent une argyrophilie mais pas d'argenteréduction. Dans la série de SOGA : argyrophile = 6, non réactivité = 4.

L'évolution est longue. Enfin d'évolution apparaît un syndrome carcinoïdien qui signe en principe les métastases.

II. Les carcinoïdes primitifs de l'ovaire :

Ils sont rares et BENDJABALLAH lors de sa thèse en 1969 n'en compte que 34 cas dans la littérature.

Ils se développent habituellement aux dépens de tumeurs dysembryophasiques, rarement sur un ovaire normal.

Une particularité : c'est la possibilité d'un syndrome carcinoïdien sans métastases hépatiques que l'on pourrait expliquer par le déversement des sécrétions tumorales dans la veine cave inférieure par les veines lombo-ovariennes. Ceci expliquerait aussi la possibilité d'une cardiopathie carcinoïde dans ces tumeurs.

III. Nous ne ferons que citer d'autres localisations possibles :

- testicules;
- tumeurs endocrines du médiastin.

CARACTERES ANATOMIQUES DES CARCINOIDES DIGESTIFS

I) Définition

La définition des carcinoïdes digestifs, comme celle de toute tumeur, est avant tout anatomo-pathologique et depuis leur découverte jusqu'au milieu de ce siècle le diagnostic en resta exclusivement histologique.

Parmi les nombreux noms qui leur sont liés on peut citer ceux de KULTCHITZKY, MASSON, FEYTER (55), PAGES A. (112), SANDLER-WILLIAMS (170) et plus récemment SOGA & TAZAWA (146).

Le carcinoïde digestif se définit comme une prolifération d'une entité cellulaire particulière appelée : cellules entéro-chromaffins^e, ou cellules de KULTCHITZKY.

Ces cellules peuvent se rencontrer en un point quelconque du revêtement épithélial digestif sous-diaphragmatique, siégeant au fond des cryptes des glandes de LIEBERKÜHN. Elles sont particulièrement abondantes au niveau de l'intestin grêle et de l'appendice, ce qui explique la grande fréquence des carcinoïdes à ces niveaux.

Ces cellules sont caractérisées par la présence dans leur pôle basal des granulations possédant des caractères histo-chimiques suivants :

Premièrement : elles absorbent l'argent = chromaffines et argyrophiles.

Deuxièmement : elles réduisent en nitrite le nitrate d'argent ammoniacal, on dit qu'elles sont argento-réductrices.

Troisièmement : elles réagissent avec les sels de Diazonium : Diazo-réaction positive.

Enfin, en lumière ultra-violette, elles développent une fluorescence jaune après fixation formolée.

Elles sont en forme de bouteille. Les granulations jaunes responsables des réactions histo-chimiques sont situées à la partie infranucléaire de la cellule.

Par ailleurs, le cytoplasme est clair, peu colorable par les colorants usuels.

II) Histogénèse

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que les carcinoides du tube digestif dérivent des cellules de KULTCHITZY-MASSON. Mais il n'y a que des hypothèses quant à l'origine de ces cellules.

MASSON : suggère de considérer le carcinoïde digestif comme un paragangliome formé par des éléments migrés du système nerveux autonome vers la sous-muqueuse et qui ont induit en ce niveau, une hyperplasie des éléments neuraux-locaux ainsi qu'une différenciation des cellules glandulaires et intersticielles. Selon cette conception, les cellules de KULTCHITZKY seraient des neuro-entodermes.

DANISH pense aussi à une origine ganglionnaire. En étudiant des embryons à des stades différents, il constate que les cellules granuleuses apparaissent d'abord dans le ganglion coeliaque, ensuite dans la sous-muqueuse, enfin dans les cryptes des glandes de LIEBERKUHN.

D'autres auteurs comme DACKERTY & ASHBURT pensent que les carcinoides sont, comme les autres carcinomes gastro-intestinaux avec une tendance accrue à former des cellules épithéliales à structure cordonale et nodulaire.

HAMPER : la tumeur carcinoïde est un mélange d'un type argentaffine et d'un type argyrophile ou simplement composé uniquement des cellules argyrophiles.

SANDLER & SNOW pensent que les cellules argentaffines sécrètent la 5.H.T et les cellules argyrophiles le 5 hydroxytryptophane.

D'autres encore que les tumeurs carcinoides ne sont que des supports de ferments digestifs : CORDIER : disparition de la granulation sous l'influence de la pilocarpine.

Bien que combattue par quelques auteurs, c'est la théorie d'appartenance au système des cellules claires de FETTER qui semble prédominer actuellement.

Les cellules claires, ainsi appelées parce que leur cytoplasme ne fixe pas les colorants usuels (aspect clair), ne se limitent pas selon PAGES (dès 1956) à un seul organe, mais possèdent une diffusion large : tractus digestif, appareil uro-génital des deux sexes, glandes mammaires, appareil respiratoire, corps thyroïde, glandes salivaires.

C'est de ce véritable système endocrinien périphérique diffus que FEYTER rapproche les cellules argentaffines gastro-intestinales "Système à cellules claires de FEYTER".

La conception uniciste est ainsi établie entre les carcinoïdes digestifs et ceux que l'on pourrait trouver en d'autres endroits où existent des cellules claires : bronches (FRÖHLICH). Canaux excréteurs du pancréas, glandes salivaires (BUTCHER) épithélium tubaire et utérin (FEYTER), vésicule biliaire (ERSPAMER), appareil urinaire, glande prostatique, glandes mammaires, gonades, plexus choroïdes.

Ces cellules peuvent rester non fonctionnelles. Par ailleurs, elles peuvent subir une maturation. Celle-ci aboutirait au niveau du tube, à la formation des cellules de KULTCHITZKY-MASSON.

Parmi les publications qui défendent cette hypothèse citons la thèse de EVEN (52) et les travaux de PAGES A. (112).

Ce dernier écrivait en 1968 "Dans tous les territoires où sont rencontrés les néoformations de la famille carcinoïdienne, des éléments propres au système et dont la cellule de KULTCHITZKY n'est que la variété digestive ont été décrit souvent très longtemps avant que les tumeurs qui en résultent aient été signalées".

Le fait que les carcinoïdes, décrits d'abord au niveau de l'intestin grêle, se sont ensuite révélés dans d'autres segments du tube digestif et enfin dans les autres organes, plaident aussi en faveur de cette hypothèse.

Ajoutons enfin à l'actif de cette théorie le fruit de travaux plus récents qui reconnaissent aux carcinoïdes d'une même origine embryologique des aspects cliniques, histologiques, histochimiques et biochimiques sembla-

bles (SANDLER & WILLIAMS (170), SOGA - TAZAWA (146)).

Ces travaux distinguent trois groupes de carcinoïdes : ceux nés de l'intestin primitif antérieur (bronches, estomac, duodénum, pancréas).

Ceux nés de l'intestin primitif moyen (grêle, coecum transverse). Enfin les carcinoïdes dérivés de l'intestin primitif postérieur (sigmoïde, rectum).

Après ces considérations générales sur l'histogénèse, nous allons, dans les paragraphes qui suivent présenter la structure anatomopathologique des carcinoïdes digestifs, ensuite celle des tumeurs proches des carcinoïdes, enfin, nous présentons des tableaux comparatifs selon l'origine embryologique.

III) Structure et ultrastructure du carcinoïde digestif primitif

A) Aspects macroscopiques

La tumeur carcinoïde primitive est habituellement de petite taille, de quelques millimètres à 1 à 2 cm. A la coupe elle est jaunâtre, rarement brune ; elle est ferme, bien limitée dans la sous-muqueuse mais non encapsulée.

Elle refoule la muqueuse souvent sans la léser, mais celle-ci paraît parfois pâle ou congestive ou parcourue de stries blanchâtres. Exceptionnellement, elle est ulcérée, la tumeur prenant alors l'aspect d'un polype sessile rarement pédiculée, d'une tumeur végétante ou d'une virole scléreuse qui réduit la lumière intestinale. Un point est important : au niveau de la tumeur, la paroi digestive présente une infiltration du bord mésentérique et du méso correspondant qui prennent un aspect d'angulation. Cette tumeur peut-être unique mais possibilité des tumeurs multiples à un segment digestif, ou à des segments différents ; exemple iléum, duodénum. Il est donc nécessaire d'explorer tout le tube digestif quand on recherche une tumeur digestive et ne pas s'arrêter à la première découverte.

A cause de la diffusion sur tout le revêtement épithélial gastro-intestinal, on peut rencontrer les carcinoïdes sur le point quelconque depuis l'oesophage abdominal jusqu'à l'anus mais certaines localisations sont plus fréquentes et d'autres rares. Généralement dans l'ordre décroissant, on a les localisations suivantes : appendiculaires, jejuno-iléales, colo-rectaux, gastriques et duodénaux.

Mais il existe des différences selon les auteurs et les séries.

(en p. 100)

	KUIPER	Mc DONALD	SANDER	REISS	W. DELL	WILSON
Estomac	1,3	4	4	4	3	3
Duodénium	2,8	2	3	12	2	1
Grêle	37,4	25	7	8	30	7
Vivecticule de Mæckel	1,3	-	-	-	1	-
Appendice	22,2	8	4	60	46	56
Colon et Rectum	34,6	7	14	8	14	37
Voies biliales	-	-	-	-	0,03	-
Divers	-	4	2	-	-	-

B) ASPECTS MICROSCOPIQUES ET HISTOCHIMIQUES

Nous avons décrit au chapitre "Examen anatomopathologique" les aspects courants que l'histopathologiste identifie dans les prélèvements des tumeurs carcinoïdes. Ici, nous voulons simplement parler de notions de classifications plus récentes qui ont été tentées par certains auteurs, en fonction de l'origine embryologique.

Rappelons brièvement ce que nous savons de l'histologie des tumeurs carcinoïdes : En gros : une structure endocrine, une rareté des atypies nucléo-protoplasmiques. Au microscope électronique : les cellules sont accolées. Les pôles apicaux de plusieurs d'entre elles forment des cavités centro-acineuses. Les bords cellulaires libres portent des microvillosités. Le noyau ovale possède un gros nucléole dense et une chromatine en charpente finement disposée. Autour de ce noyau, on trouve des sacs ergatoplasmiques, des ribosomes, de nombreuses mitochondries à crêtes rares, espacées et à matrice peu dense ; des granules sécrétoires, un appareil de Golgi et de nombreuses inclusions occupent le cytoplasme. Le microscope électronique non plus ne montre pas d'importantes atypies cellulaires.

Les critères cytologiques de malignité sont donc rares et c'est surtout la topographie et la dimension de la tumeur qui déterminent la diffusion métastatique.

Une structure à type d'hyperplasie diffuse des cellules argyrophyles a été rencontrée comme constituant des tumeurs carcinoïdes gastriques chez un malade gastrectomisé. Il y avait identité histologique, histochemique et ultrastructurale entre les cellules néoplasiques et celles des hyperplasies.

Du point de vue histochemique, rappelons que les granulations cellulaires sont argyrophiles (absorbent l'argent), argento-réductrices (réduisent en nitrite le nitrate d'argent ammoniacal, et par ailleurs réagissent avec les sels de diazonium) (diazoréaction positive). Enfin, après fixation formolée on peut avoir une fluorescence à l'examen en lumière ultra-violet.

WILLIAMS & SANDLER en 1963 : pour les organes dérivés de l'intestin primitif antérieur (bronches, estomac, duodénum, pancréas), la structure histologique est habituellement trabéculaire, l'argentaïne et la diazo-réaction est habituellement négative.

Pour les organes dérivés de l'intestin primitif moyen (intestin grêle, coecum, appendice, transverse) : la disposition histologique est cordonale, et les réactions histo-chimiques (argentaïne et diazoréaction) sont habituellement positives.

Enfin, pour les dérivés de l'intestin postérieur (le colon gauche, sigmoïde, rectum) la structure histologique est trabéculaire et l'histo-chimie est souvent négative.

SOGAJ & TAZANA : ont tenté une nouvelle classification histologique et histo-chimique de carcinoïdes en fonction des origines embryologiques. Ils ont classé leurs 62 cas en cinq groupes histologiques.

Type A = tumeurs de type cordonal : entourées par des cordons renfermant des cellules disposées en nids.

Type B = tumeurs d'aspect trabéculaire constituées de structures en rubans contractant plusieurs anastomoses, séparant les travées cellulaires.

Type C = tumeurs d'aspect tubulaire faites de structures acineuses disposées en rosettes.

Type D = tumeurs de structures atypiques.

Type Mixtes = A + B B+C A+C A+B+C

Les conclusions ont été :

86 p. 100 des cas de type A = argentaïne.

70 p. 100 des cas de type B) non réactives.

67 p. 100 des cas de type mixte)

(Il y a une corrélation
(entre le type B et les substances réagissant avec P.A.S.)

IV) LES LÉSIONS ANATOMIQUES A DISTANCE DES CARCINOÏDES DIGESTIFS

Retentissement viscéral.

Nous allons les analyser schématiquement sous deux groupes :

1° les lésions anatomiques du syndrome carcinoïdien qui comprennent :

- a) les métastases et essentiellement les métastases hépatiques.
- b) les modifications cutanées permanentes et éventuellement celles des glandes salivaires, des glandes lacrymo-nasales, et celles signalées au niveau de l'oeil.
- c) les lésions endo-cardiaques : habituellement droites.

2° Les autres atteintes anatomiques rencontrées chez des malades atteints de carcinoïdose.

A)- Les manifestations anatomiques du syndrome carcinoïdien.

a) l'évolution maligne, les métastases.

Jusqu'en 1939, l'opinion de OBERNDORFER (que les carcinoïdes digestifs ne donnaient pas de métastases) "Sie metastasieren nicht", fut admise par la plupart des auteurs : COHN et ses Collègues.

BARCLAY pense que le premier soupçon de métastases à provenance de tumeur carcinoïde vint de COOKE en 1930.

Puis, RITCHIE dans une analyse rétrospective, constata que parmi les cas des carcinoïdes du grêle publiés avant 1930, 21 avaient métastasé.

La fréquence des métastases passe de 30 p. 100 dans la période de 1930-1938 à 49 p. 100 dans la période 1938-1942.

MACDONALD propose de considérer alors comme susceptibles de malignité tous les carcinoïdes extra-appendiculaires.

Mais d'autres découvertes vont montrer que les carcinoïdes appendiculaires peuvent aussi métastaser.

(FABRICUIS & COLL., MARK & DUNN, THORSON).

Toutes ces tumeurs peuvent donc métastaser après une évolution plus ou moins longue. Cette possibilité est fonction du siège et de la taille du carcinoïde.

Métastases et siège de la tumeur carcinoïde.

Il existe une différence d'appréciation de la fréquence des métastases, selon le siège par différents auteurs, mais d'une façon générale par ordre de fréquence décroissante, on a : jonction iléo-coecale, duodénum, rectum, gastrique, appendice.

Les différences peuvent s'expliquer par l'importance ou la discrétion voire l'absence de sécrétion soit par la plus ou moins grande facilité de diagnostic précoce de la tumeur, enfin, soit par l'importance de la taille tumorale primitive.

Métastases et dimension de la tumeur digestive.

Il existe un rapport certain, surtout au niveau du rectum et de l'intestin grêle.

Au niveau de l'intestin grêle (travaux de MORTIEL)

Les conclusions de ces travaux sont les suivantes :

- parmi les tumeurs carcinoïdes de diamètre inférieur à 1 cm, 2 p. 100 seulement peuvent donner des métastases.
- parmi celles de diamètre compris entre 1 à 2 cm, 50 p. 100

peuvent métastaser.

- enfin, dans le groupe de carcinoïdes de taille de 3 cm ou plus, 80 p. 100 sont susceptibles de donner des métastases.

Des études analogues ont été effectuées au niveau du rectum (PESKIN & ORLOFF, BATES).

- ici, pour des tumeurs de diamètre compris entre 0,1 à 1,9 cm : 1 p. 100 des métastases ganglionnaires et aucune des métastases à distance.

- ou plus- si diamètre de 2 cm/ : 12 p. 100 des métastases ganglionnaires et 6 p. 100 des métastases à distance.

BATES

- si diamètre d'1 cm : 1,7 p. 100 de malignité.
- si diamètre entre 1 et 2 cm : 10 p. 100 de malignité.
- si diamètre entre 2 cm : 82 p. 100 de malignité.

PESKIN & ORLOFF (111).

- si diamètre tumoral entre 1-2 cm : 7 p. 100 susceptibles de donner des métastases.
- si diamètre entre 2 cm et plus : 60 p. 100 susceptibles de donner des métastases dont 90 p. 100 les muscles.

De même que KUIPERS (87) sur une étude de 72 cas constate que tous les carcinoïdes métastasants avaient au moins 2 cm de diamètre.

Métastases et symptômes.

Il n'existe pas toujours un parallélisme entre la présence des métastases et l'importance de la symptomatologie : MORTRELL & Coll. ont trouvé que 9 p. 100 des tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle

asymptomatiques avec métastases. Cette symptomatologie est comme nous l'avons dit fonction du siège et de la dimension de la tumeur. C'est ainsi, qu'au niveau du coecum, la symptomatologie peut-être absente jusqu'au stade de métastases, tandis qu'au niveau du duodénum, une petite tumeur entraîne une symptomatologie parlante qui fait intervenir avant la constitution des métastases, de même qu'au niveau de l'appendice.

b) Zones de métastases, extension locoregionale, extension à distance.

Comme nous venons de le dire, cette extension est fonction de circonstances anatomiques de la tumeur. Certains auteurs dont BARCLAY (10) ont même parlé d'une régression spontanée de certains carcinoïdes appendiculaires : c'est l'autoablation des carcinoïdes appendiculaires qui expliquerait la relative fréquence de l'incidence des carcinoïdes appendiculaires chez les jeunes filles par rapport à celle trouvée à la biopsie ou à l'autopsie des femmes plus âgées.

Quant elle existe, l'extension néoplasique touche d'abord les ganglions satellites (84 p. 100) après envahissement de la couche musculuse et de la séreuse. Après cet essaimage dans le mesentère, l'extension à distance se fera par voie sanguine ou lymphatique.

Les organes les plus touchés sont le foie 70 p. 100, les poumons, les tissus cutanés, le coeur (5,130), le cerveau, les reins, les surrénaux, les os, mais tous les secteurs de l'économie peuvent être intéressés par les métastases.

Ces métastases sont donc ubiquitaires et leur taille est variable. Elle est généralement plus grande que la tumeur primitive. C'est au niveau du foie qu'on a constaté de plus grandes tailles de métastases.

Microscopiquement, elles ressemblent aux tumeurs mères.

Les métastases ganglionnaires.

Elles sont toujours plus volumineuses que la tumeur primitive.

C'est généralement les ganglions mésentériques. Ces ganglions peuvent être juxta-intestinaux ou isolés, peu visibles à l'oeil nu. Par ailleurs, ils peuvent s'accoller à la tumeur, ou loger les vaisseaux jusqu'à la racine du mésentère avec développement le long de ces axes artériels d'une hypergénèse élastique.

Les ganglions pré-aortiques sont envahis comme second relai avant la généralisation.

Les métastases hépatiques.

Elles sont de taille variable, mais souvent importantes. Au moins pour les carcinoïdes digestifs, leur présence est nécessaire pour qu'apparaisse le syndrome carcinoïde et notamment la cardiopathie carcinoïde.

Elles peuvent être localisées mais le plus souvent elles parsèment les deux lobes hépatiques.

Si elles sont peu nombreuses et peu secrétantes, elles peuvent être longtemps bien tolérées par l'organisme.

c) Lésions anatomiques cardiaques.

Sur le plan macroscopique :

on rencontre fréquemment une cardiomégalie droite légère. Mais ce sont surtout des lésions endocardiques (presque exclusivement au niveau du coeur droit) de type plastique réactionnel.

L'oreillette droite est ferme. Elle est tapissée de plaques grisâtres, nacrées, translucides.

L'orifice tricuspide est atteint dans 85 p. 100 des cas : les valvules sont imprégnées du même enduit laiteux que l'oreillette et sont épaissies et rigides. L'insuffisance orificielle est fréquente d'autant plus que cet épaississement et ce rétrécissement intéressent aussi les

piliers et les cordages.

Tout ne s'arrête pas à l'oreillette et à l'orifice tricuspide car dans 83 p. 100 ces mêmes lésions touchent l'endocarde ventriculaire quoique d'une façon moins intense.

C'est l'orifice pulmonaire qui est le plus touché. En effet, dans 98 p. 100 des cas il y a un rétrécissement annulaire ou triangulaire dû à la soudure des valves qui sont épaissies et retractsées. Cette lésion peut entraîner aussi une insuffisance pulmonaire.

Ces dépôts valvulaires se font dans les zones de turbulence et sur la face d'aval (LÉNTIGES).

Ces lésions peuvent intéresser aussi la veine cave inférieure (dans 33 p. 100 des cas) les veines sus-hépatiques (33 p. 100), l'artère pulmonaire (THORSON & COCH), branches de petit et moyen calibre.

Altération possible du parenchyme hépatique dans les espaces portes.
Altération possible aussi des courtes gauches (5, 54, 167), lors d'une tumeur bronchique associée. Lors d'un shunt, ou en dehors de tout shunt. Dans les cas d'atteinte cardiaque gauche, on a :

oreillette gauche : dans 11 p. 100 des cas (d'après KABBER & ROBERTS).

ventricule gauche : dans 10 p. 100 des cas.

valves aortiques : dans 11 p. 100 des cas.

valves mitrales : dans 33 p. 100 des cas.

Sur le plan microscopique :

Le dépôt qui recouvre l'endocarde se révèle être de type hyalin, fait de fibres collagènes parallèles à la surface endocardique , pauvre en cellules et en fibres élastiques et sans caractère inflammatoire : d'où le nom donné par CHOMSTET "d'endocardose".

La disposition de cette fibrose est variable avec le lieu : au niveau de l'oreillette on a des plaques étalées ; au niveau du ventricule "ce sont des ponts tendus d'un muscle papillaires à l'autre" ; enfin, au niveau des valves la disposition est de type nodulaire.

il existe une limitante élastique interne qui constitue une ligne de démarcation entre la sclérose et l'endocarde. Parfois sous cette limitante et par endroits on rencontre des nodules inflammatoires faits d'histiocytes, de lymphocytes et surtout de mastocytes (CHOMETTE, MAC DONALD) qui joueraient un rôle dans l'élaboration de la fibrose. Le myocarde et le péricarde sont souvent conservés intacts mais parfois il a été publié une hypertrophie myocardique localisée de même qu'une péricardite fibreuse. Signalons que ces deux éléments myocarde et péricarde peuvent par ailleurs être le siège des métastases (RICH - 130 -).

L'analyse de ce dépôt montre qu'il comprend une substance fondamentale mucicellulaire ou anhydre, qui ressemble au collagène ou à la hyaline et dans laquelle on trouve des logettes délimitées ou remplies de débris cellulaires riches en chromatine. Les travaux d'HIMBERT et Coll. au microscope électronique ont permis de montrer un tissu fibreux serré avec des fibroblastes en filaments, un réticulum endoplasmique et des lysosomes. Par ailleurs, cette étude a permis de décrire trois sortes de fibres qui constituent la substance fondamentale et l'activité de fibroblastes qui édifient une structure réticulo-collagène, "véritable armure épaississant l'endocarde".

Les fibres de type fibrille de réticuline entourent les fibroblastes. Dans les espaces intercellulaires : des fibres élastiques, à distance fibres de collagènes.

Sur le plan biochimique : la constatation d'une sclérose fait le diagnostic différentiel avec des dépôts graisseux, ferrugineux ou amyloïde.

Les réactions à la fibrine et aux mucopolysaccharides sont positives.

B) - Les autres atteintes anatomiques rencontrées chez des malades atteints de carcinoïdoses.

Elles sont représentées essentiellement par des lésions vasculaires périphériques.

Nous voulons rappeler ici non pas tant l'infarctus intestinal résultant de la compression des vaisseaux mésentériques par le complexe tumoro-métastatique qui peut se rencontrer au cours de toute évolution d'une tumeur maligne, mais une complication particulière signalée par ANTHONY (1970), qui se traduit par une gangrène de l'intestin grêle à cause d'une prolifération d'un tissu élastique à l'intérieur et au pourtour des vaisseaux mésentériques et qui entraîne aussi une sclérose et une obstruction de ces vaisseaux.

C'est un processus qui est extrêmement grave car chez aucun des sujets rapportés, le diagnostic n'a pu être fait avant la mort, celle-ci arriva à de très brève échéance.

C) - Les affections associées

• Citons les ulcères gastro-duodénaux : BERE (14) nos observations n° 3 et 5.

• Autres néoplasmes bénins ou malins.

- KUIPER & GRACIE (87) sur 72 observations 23 sont associées à un deuxième cancer, soit 32 p. 100.

- beaucoup de ces affections tumorales sont de type endocrine : adénomatose polyendocrine (133, 134), adénocarcinome, phéochromocytome (166), endométriose génitale : notre observation n° 4.

- ont été aussi rencontrées comme lésions associées : entérite nécrosante segmentaire ou maladie de Crohn (83, 164, 72), maladie de Ménétrier (141).

V) LES CARCINOÏDES EXTRADIGESTIFS

A - Les carcinoïdes bronchiques primitifs.

La conception est aujourd'hui admise avec notion d'origine embryologique et aussi grâce à certains travaux dont la thèse de PH. EVEN (52).

Leurs structures histologiques et histochimiques sont celles des carcinoïdes dérivés de l'intestin primitif antérieur.

L'aspect en 'iceberg' est aussi une des caractéristiques de ces tumeurs.

Elles peuvent donner des métastases notamment hépatiques voire un syndrome carcinoïdien.

Elles peuvent donner des lésions cardiaques gauches sans métastases hépatiques.

B - Les carcinoïdes ovariens primitifs.

Leur particularité est double : surviennent d'une part sur des ovaires malformés, exemple des tératomes, et d'autres ont la possibilité de donner des lésions cardiaques ou un syndrome carcinoïdien sans métastases hépatiques.

C - Carcinoïdes des annexes des voies digestives.

Parotide - Pancréas - Voies biliaires.

D - Carcinoïdes testiculaires.

VI) TUMEURS PROCHES DES CARCINOÏDES

A - Par leur structure.

a) L'insulome.

b) Les tumeurs thoraciques à cellules en grain d'avoine.

B - Par leur fonctionnement.

a) les sympathomes abdominaux.

(BIRKEN Ager)

b) les mélanoblastomes.

(ATTISO & MARTY)

c) tumeur du pancréas endocrine (128)

VII) TABLEAUX DE SYNTHÈSE

A - BLACK admet la théorie uniciste et fait une classification à trois groupes de même origine embryologique.

Dérivés intestins primitifs antérieurs (muqueuse gastrique, bronches, pancréas).

Dérivés de l'intestin primitif moyen (muqueuse iléale, jugéale, appendiculaire).

Dérivés de l'intestin primitif postérieur (muqueuse colique et rectale)

B - Lill et Lill

C - Lill et Lill

A. CARACTÈRES HISTOLOGIQUES, HISTOCHIMIQUES, BIOCHIMIQUES et CLINIQUES
DES CARCINOÏDES DE MÊME ORIGINE ÉMBRYONNAIRE

(D'après BLACK)

fig. 13

	Intestin primitif antérieur	Intestin primitif moyen	Intestin primitif postérieur
Cytologie	cellules ressemblent à des granules uniformes et ronds	granules pléomorphiques	gros granules uniformes et ronds
Cytochimie	argyrophilie + argentoaffinité -	argyrophilie + argentoaffinité +	argyrophilie - argentoaffinité -
Biologie	sécrétion possible de - S.H.T.P - histamine	S.H.T.A.A sérotonine	0
Clinique	flush prolongé avec oedème facial; possibilité de flush en mangeant, d' H.T.A, d'association fréquente à un ulcère peptique, un syndrome de Cushing, un polyadénomatose endocrinienne	syndrome carcinoïdien	pas de syndrome carcinoïdien

5 - Caractères Histologiques - Biochimiques et Chimiques de même origine embryologique
D'après J.H. LANGE & J. LANGE

		O R I G I N E	
C A N C E R S	Intestin P. antérieur Droite, Duodénum Estomac, Pancréas	Intestin P. moyen Grêle, Appendice Coeur, Transverse	Intestin P. postérieur Colon gauche, S. gauche Rectum
	Prostate	Codons	Prostate
Histochimie	Négative	Positive	Négative
Diazoréaction	Habituellement	Habituellement	Souvent
Carcinoïdose	Fréquente	Très fréquente	Absente
Sérotonine	Basse	Haute	Nullité
Tumeur			
5 H. A. A.	Rare	Très rare	Normale
5 H. P. P.	Fréquente	Très rare	Non retrouvée
Secretion			
Histamine	Fréquente	Rare	

fig. 1

Intestin primitif antérieur : Intestin primitif moyen : Intestin primitif postérieur		
Cytologie	: Type B	: Type A
Histochimie	: Type argyrophile	: Type argentophile
	: Type non réactif	: Type non réactif
Microscopie	: Granules de densité varia-	: Granules de densité ho-
électronique	: ble, uniformes, ronds .	: mogène, pléomorphiques. : ronds .
Granules sécré-	:	:
toires	:	:
Biochimie	: 5HTP dans - tumeur	: 5 HTP dans - tumeur
	- sérum	- sérum
	- urines	- Urines
	: 5 HTP dans urines	: 5 HIAA dans urines
	: Histamine dans -sérum	:
	- urines	:
Clinique	: Flush rouge brillant, pro-	: Cyanose, érythème, pâ-
	: longé	: leur
		: Absence de flush

NOTIONS D'ETIOPATHOGENIE ET DE PHYSIOPATHOLOGIE

Les carcinoïdes digestifs, qui ~~se~~représentent la principale localisation de la carcinoïdose, ne constituent qu'une petite partie des néoplasmes gastro-ontestinaux. Mais la fréquence n'est pas homogène tout au long du tube digestif. D'environ 0,1 p 100 au niveau de l'estomac et du duodénum, la proportion par rapport aux autres tumeurs passe à 0,5 p 100 au niveau du colon, à 20 à 30 p 100 au niveau du grêle et après ce 50 p 100 au niveau de l'appendice. Ces chiffres du rapport de JOUANNEAU se retrouvent aussi dans les autres grandes publications qui confirment une prédilection du carcinoïde au niveau de l'iléon terminal, de l'appendice et du cœcum.

La prévalence carcinoïdienne varie de 0,08 p 100 (THORSON) à 1,36 p 100 (~~FEYER~~). Elle représente la fraction de la population trouvée malade pendant une période donnée : qu'elle ait contracté la maladie avant ou pendant la période examinée. Elle demande pour être valable la pratique systématique des nécropsies et si possible dans un même centre. C'est ainsi qu'on peut prendre comme valables les publications de LINELL. Dans la ville de MALMOE, une ville de 230.000 habitants où plus de 60 p 100 de décès sont autopsiés dans le seul hôpital de la Ville.

Cet auteur a aussi trouvé sur une période de 4 ans (1959-1962) : une prévalence de 1,1 p 100 (53 carcinoïdes digestifs sur 4.828 autopsiés) et de 0,1 p 100 pour les carcinoïdes bronchiques. Il a par ailleurs montré que le long du tube digestif, l'intestin grêle reste le lieu de localisation le plus habituel et que dans 25 p 100 la localisation était multiple, 25 p 100 métastases.

Prévalence selon d'autres auteurs :

RITCHIE : 0,14 à 0,34 p 100

Mac DONALD : 0,38 p 100 (Institut Mallory à BOSTON),
16 p 100 de localisation multiple. Les localisations
multiples sont aussi publiées par BARCLAY dans 2
carcinoïdes de l'iléon. 1er 12 tumeurs, 2eme 35
tumeurs.

MOERTEL et collaborateurs : 0,65 p 100, 29 p 100
localisations multiples.

THORSON : 0,08 p 100 (SUISSE).

FEYTER : 1,36 p 100 (sur 2.500 autopsiés).

Quant à l'incidence qui est définie comme la fraction de la
population qui devient malade au début et au cours d'une période donnée, elle
est inférieure à un cas sur 100.000 habitants d'après LINELL pour les car-
cinoïdes digestifs (de 1957-1962). L'incidence des tumeurs bronchiques
selon le même auteur est inférieure à la moitié de celle des carcinoïdes
digestifs.

Incidences des auteurs par rapport aux appendicectomies :

RITCHIE : 362 carcinoïdes dans 214.622 appendices
enlevées.

FANINGER : 13/12.947

COLLINS : 22 p 100 (50.000 appendicectomies).

Il ne semble pas y avoir une prédominance du sexe. Foreman et
Eldred pense que l'apparente prédominance des carcinoïdes appendiculaires
est due au processus gynécologique contingeant. FARRINGER et PARADIS
ne sont pas du même avis car ils n'ont pu relevé dans leur série qu'un
cas de tumeur carcinoïde appendiculaire lors des opérations gynécologiques.
LEE pense que cette découverte fréquente chez la femme est due à la
labilité de celle-ci devant la douleur de la F.I.D. ce qui entraine
souvent chez elle une appendicectomie. Certains auteurs pensent cependant
que certaines femmes sont plus disposées à faire des carcinoïdes plus
que les hommes, car la prédominance des carcinoïdes appendiculaires chez
elles est nette même à l'âge ~~adulte~~ adulte.

SMITH pense qu'à ce moment, la douleur de la F.I.D. en cas de carcinoïde serait due à la sécrétion du 5 HT qui entraînerait des spasmes de la musculature lisse.

L'âge aussi est indifférent, mais les carcinoïdes digestifs sont rares chez l'adulte jeune, sauf pour la localisation appendiculaire qui connaît une moyenne d'âge de 32,5 - 33 ans. Pour les autres localisations : les malades sont examinés dans leur sixième ou septième décade avec une moyenne d'âge de 58 ans 1/2.

Le mécanisme étiopathogénique et physiopathologique du syndrome carcinoïdien n'est pas encore tout à fait élucidé. Il ne repose encore actuellement que sur des hypothèses. Il est cependant un fait que les tumeurs carcinoïdes et leurs métastases éventuelles sécrètent certaines substances vaso-motrices susceptibles d'expliquer du moins en partie les manifestations paroxystiques d'une part et d'autre part les troubles chroniques que l'on peut retrouver chez les sujets atteints de carcinoïdose. Ce syndrome de carcinoïdose exige pour apparaître "une masse tumorale minimale des cellules biologiquement actives". La première substance incriminée fut la sérotonine dont des taux élevés furent trouvés dans les tumeurs des sujets porteurs de tumeurs carcinoïdes. Mais le fait que tous les carcinoïdiens ne présentaient pas de taux élevés de sérotonine d'une part et d'autre part qu'on arrive pas à expliquer toutes les manifestations de la maladie par le biais de cette amine amenèrent les auteurs à chercher d'autres substances. C'est ainsi qu'on pense à l'histamine, aux catécholamines, aux prostaglandines se basant toujours sur les découvertes des taux élevés de ces amines dans les tissus et dans les humeurs des patients porteurs de l'affection. Mais pour les mêmes raisons que dans la sérotonine, ces dernières substances n'ont pas donné satisfaction. C'est vers les kinines que se tournent des travaux plus récents en particulier les plasmakinines. L'intérêt de ces travaux semblent double : non seulement on constate des taux élevés de la bradykinine dans le sang lors des accès vasomoteurs mais aussi on reproduit des accès vasomoteurs types avec l'injection de ce peptide .

Il est donc logique de penser plusieurs substances vaso-motrices interviennent et que la liste n'est peut-être pas close .

Nous allons donc analyser les différentes substances incriminées avant d'exposer les hypothèses actuelles et physiopathologiques des manifestations des tumeurs carcinoïdes digestives.

Nous allons examiner parmi les substances incriminées :

- la sérotonine
- les kinines (bradykinines)
- l'histamine
- les autres substances :
 - prostaglandines
 - catécholamines.

A LA SEROTININE

Son intérêt est tel que seule l'augmentation de son taux sanguin ou de ses métabolites urinaires donne une forte présomption dans le diagnostic positif d'un carcinoïde digestif. Pourtant, malgré de nombreux travaux qui lui sont consacrés, le mécanisme pathogénique n'est pas encore élucidé. Son rôle est certain mais non exclusif.

I) SON ISOLEMENT

Son isolement a été réalisé en 1948 par RAPPORT, GREEN et PAGES, à partir des plaquettes où elle était associée à la créatine et à l'acide sulfurique. Son nom est dû au fait qu'il confère au sérum un pouvoir vasoconstricteur. C'est en 1951 que HAMLIN et FISCHER en font la synthèse. Deux ans plus tard l'identité est faite par REID RAUD et ERSPAMER, entre la sérotonine et l'entéramine découverte en 1953 par VIALLI et ERSPAMER dans la muqueuse gastrique du lapin. Les dosages commencent à cette même année. LEMBECK semble être le premier à doser la sérotonine dans le tissu des malades atteints de carcinoïdes (2,8 mg/g.de tissu). Puis, RATZENHOFFER, SNOW, PAGES, SJOERDSMA, PERNOW et WALDENSTROM dosèrent la sérotonine non seulement dans le tissu mais aussi dans le sang et dans les urines (ses métabolites dont l'acide 5 HIA).

II) LA PHYSICOCHEMIE.

Du point de vue physicochimique, la sérotonine est une amine biogène à noyau indolique dérivant du L-tryptophane : acide aminé indispensable d'origine alimentaire. Elle porte un radical OH sur le carbone 5 et une chaîne latérale monoaminée à deux carbones branchés sur le carbone 7 c'est la 5 hydroxytryptamine (5 H.T.P.).

Ses principales caractéristiques physiques sont : la solubilité dans l'eau, l'alcool, l'éther, et l'acétone. La solution aqueuse de la 5 H.T.P., légèrement rosée présente un spectre d'absorption à l'ultraviolet avec un premier maximum à 273 millimicron et un second moins important à 2,95 millimicron. La fluorescence émise atteint un maximum très aigu à 330 millimicron.

La sérotonine n'est pas précipitée par des réactifs habituels : des protéines, de l'acide perchlorique ni de l'hydroxyde de zinc. Par contre elle donne avec les sels de diazonium et des diverses amines cydiques des colorations intenses : rouge avec la paranitraniline et avec le alphanitrosobétanaphthol, bleue avec le réactif d'Erlich.

III) LE METABOLISME.

Le métabolisme de la sérotonine est en relation avec celui du tryptophane dont elle dérive. Nous étudierons donc le métabolisme du tryptophane chez le sujet sain, puis chez le sujet atteint de carcinoïdose. Des études ont montré en effet qu'il s'agit d'une viciation du métabolisme du tryptophane avec hypertrophie de la voie de la sérotonine. On a pu expliquer ainsi certains signes de la maladie et tenter des déductions thérapeutiques.

A/Répartition :

Elle est très répandue dans le règne animal sauf chez certains poissons qui ne possèdent pas des cellules entérochromaffines. On a pu la trouver chez les crapauds, dans les glandes salivaires de la pieuvre, dans la peau de certains amphibiens et chez les mammifères où la répartition est très variée.

B/SOURCES : Elles sont essentiellement exogènes : par l'alimentation. Il existe, mais à un rapport très faible, une origine endogène : tissulaire par dégradation des protéines de l'économie et bactérienne par la synthèse de certaines souches des bactéries.

C/ Métabolisme chez le sujet normal.

Il existe quatre voies métaboliques pour le tryptophane :

- voie de la synthèse protéique,
- voie de la kynurénine,
- voie de la tryptamine,
- voie de la sérotonine,

a) La voie de la synthèse protéique.

Le tryptophane est incorporé dans des chaînes peptidiques et participe à la synthèse protéique.

Il est ainsi de 40 mg/24 h. de tryptophane alimentaire quotidien (sur les 500 - 800 mg/24 h.).

b) La voie de la kynurénine :

C'est la voie principale de dégradation du tryptophane : 50 mg/24 h. du tryptophane alimentaire quotidien.

La formation de la kynurénine se fait essentiellement après deux phases activées par deux enzymes : respectivement d'une tryptophane peroxydase puis une formylase.

Le catabolisme de cette kynurénine suit trois grandes étapes :

Par une hydroxylation on obtient la 3 hydroxycynurénine, amputée de la chaîne d'alanine donnée à l'acide 3 hydroxy-anthranique pré-censeur de la vitamine P.P.

Par transamination (cynurénine transaminase) on arrive à l'acide kynurénique.

Enfin par amputation de la chaîne d'alanine sous l'action de kynuréninase on a l'acide anthranilique.

Les enzymes nécessaires à la transamination et à l'amputation ont toutes deux pour coenzymes le phosphate de pyridoxal.

La kynurénine est donc à la base de la formation de l'acide hydroxy-anthranilique, de l'acide quinoléinique et de l'acide nicotique : ce dernier produit est très important.

Par ailleurs, les études marquées ont montré que l'azote noyau indolique du tryptophane se retrouvait dans l'azote du noyau pyridique de l'acide nicotinique.

c) La voie de la tryptamine :

C'est une voie accessoire : environ 10 mg de tryptophane alimentaire quotidien.

Il y a décarbonylation du tryptophane qui conduit à la tryptamine.

Il y a ensuite l'inactivation par la monoaminoxydase.

d) Enfin la voie de la sérotonine.

- Etude SJOERDSMA-WEISSBAC et UDENFRIEND à Bethesda 1956
SMITH et DAGLIESCH à Glasgow en 1959 avec le tryptophane marqué.

- Elle représente 15-20 mg/24h. du tryptophane alimentaire quotidien (500 - 800 mg/24 h.).

1° Formation de la sérotonine : fig. 16

La première phase est une hydroxylation du tryptophane. Sous l'action d'une L - tryptophane hydroxylase (présente dans les cellules chromaffines) et dans l'atmosphère oxygénée, il se produit une hydroxylation sur le carbone 5 du cycle benzénique du noyau indol. On obtient ainsi la 5 hydroxy-tryptophane ou 5 H.T.P. L'enzyme est dépendant de la présence de la forme réduite du coenzyme N A D P (niacide adénine-dénucléotide phosphate) appelé autrefois T.P.N (triphosphopyridine nucléotide). Cette oxydation se fait dans la cellule de KULTCHITZKY-MASSON.

La deuxième étape est une décarboxylation. Elle se fait sous l'action du 5 HT décarboxylase et en présence d'un coenzyme le phosphate de pyridoxine ou vitamine B6.

On aboutit après disparition de COOH à une amine : la 5 hydroxytryptamine ou sérotonine ou 5 HT.

La fabrication de la sérotonine est rencontrée dans de nombreux tissus, l'enzyme, la décarboxylase étant largement répartie dans l'organisme : le tube digestif, le foie, le rein, le cerveau, le poumon ; mais le fait de trouver la sérotonine au niveau d'un organe ne prouve pas qu'elle y est fabriquée.

La même décarboxylase qui conduit à la formation de la sérotonine intervient dans la production des amino-acides précurseurs.

2° Dans l'organisme la répartition de la sérotonine est variée : on la trouve au niveau des plaquettes sanguines, de la rate, du système nerveux central, du foie, des reins, du coeur, des poumons, du pancréas, de la peau.

Dans les plaquettes la sérotonine se trouve en un complexe inactif. La combinaison est rendue possible par l'adénosine triphosphorique dont disposent les thrombocytes. Cette liaison est réversible et la libération se fera par lyse ou agglutination des plaquettes qui permet alors de doser la sérotonine in vitro par coagulation sanguine. Les études faites par le carbone marqué à la sérotonine ont permis de suivre le devenir de cette amine : la moitié est renouvelée toutes les trois heures à la forme circulante. La fixation est rapide puisque l'on constate qu'en 90 minutes dans un milieu ambiant à 37 °, un sang riche en plaquettes fixe complè-

tement la sérotonine. Le seul problème est le nombre de thrombocytes, et en cas de thrombopénie cette fixation est faible.

La libération de la sérotonine est plus rapide encore, elle se fait en 15 minutes.

Notons en passant que la sérotonine n'apparaît chez le nourrisson qu'à partir du 4ème mois (dans le sang circulant)

Dans la rate : la sérotonine provient de la destruction des thrombocytes. Le taux est donc parallèle à celui du sérum.

Dans le système nerveux central la sérotonine reste 2 à 4 heures dans le cerveau. Il existe une abondance particulière dans le diencéphale et le mésencéphale. VILEX pense qu'elle est localisée dans les neurones et probablement aussi au niveau des cellules gliales.

Dans le tractus digestif :

80% de la sérotonine de l'organisme.

Le renouvellement toutes les 24 heures au niveau de la muqueuse digestive.

La formation se fait dans le système argentaffine digestif surtout au niveau du grêle.

3° L'élimination de la sérotonine :

Elle se fait par les reins mais surtout par une destruction pulmonaire et hépatique.

Au niveau du foie et des poumons la sérotonine subit un catabolisme par dégradation enzymatique : après sa libération et sous l'action de groupes enzymatiques : dont le plus important est représenté par la M.A.O. ; la sérotonine subit une désamination oxydative pour aboutir au 5 hydroxy-indolacétalhyde qui est rapidement transformée par une aldéhyde déshydrogénase en acide 5 hydroxy indol acétique ou A 5H.I.A. ou 5 H.I.A.A. des anglo-saxons. (5 hydroxy indol acetic acid).

Il s'élimine dans les urines et l'augmentation significative est d'un intérêt certain dans le diagnostic des tumeurs carcinoïdes.

Dans les urines le 5 H.I.A.A. est, soit libre, soit conjugué aux différents produits glycoconjugés, radicaux acétylés, méthylés ou sulfatés.

Le catabolisme vers l'acide 5 H.I.A. ne représente que 20 p 100 de l'élimination de la sérotonine et ne donne en principe qu'un reflet grossier du métabolisme de la sérotonine mais comme les modifications notables de son taux ne sont le fait que des carcinoïdes l'intérêt pratique pour le diagnostic demeure.

L'élimination journalière normale est de 5-10 mg/24h.

Au niveau des reins la sérotonine ne subit ou très peu de dégradation. On peut retrouver dans les urines la sérotonine telle quelle après sa libération des plaquettes par un facteur identifié par TOH et qu'on appelle néphrosine.

Cette sérotonine peut aussi s'y trouver sous des formes conjuguées : N acétyl-sérotonine, N acétyl-5 méthoxy-sérotonine ou mélatonine.

E En outre on peut trouver dans les urines le précurseurs de la sérotonine.

D'autres auteurs pensent qu'après décarboxylation du tryptophane le rein réaliserait une biogène de la sérotonine et une partie de celle-ci échapperait à la résorption tubulaire : ceci expliquerait pourquoi l'élimination de la sérotonine (60-150 mg /l)

Av Avant d'envisager le métabolisme du tryptophane chez le sujet malade et les méthode de dosage de cette sérotonine et de ses dérivés métaboliques, il est utile de faire trois remarques :

La première, l'importance dans toutes les voies métaboliques du tryptophane de la vitamine B₆; sous forme de phosphate. De pyridoxal et qui intervient dans la décarboxylation du 5hydroxyle tryptophane en 5 hydroxytryptamine, dans la transamination de la cynurénine.

Cette vitamine joue donc un rôle dans la formation de la sérotonine et de l'acide nicotinique (les autres vitamine B₁-B₆-PP, interviennent mais à un degré moindre).

Deuxième remarque : la prépondérance de la voie de synthèse protéique par rapport à celle de la sérotonine..

Troisièmement, que la régulation du métabolisme est mal connue, l'anabolisme dépendrait de la tyroxine et le catabolisme des glyccorticoïdes

D/ Métabolisme du tryptophane chez le sujet porteur d'une tumeur carcinoïde.

Le métabolisme du tryptophane est perturbé au cours du syndrome carcinoïdien : on assiste à une déviation de ce métabolisme qui consiste à une hyperproduction de la sérotonine au détriment des autres voies, 60 à 70 p 100 du tryptophane alimentaire (au lieu de 2 à 5 p 100) empruntent cette voie.

Cette déviation métabolique associée à la diarrhée, qui est fréquente, va entraîner d'importants désordres biochimiques.

Une carence générale en tryptophane que la voie endogène est vite incapable de compenser ; une carence en vitamine PP : la diminution de la voie cynurénine entraîne la diminution de la formation de l'acide nicotinique et la baisse de la production

de la vitamine PP endogène l'aspect pellagroïde de peau trouve ici son explication au moins en partie.

Une carence en vitamine B6 : celle-ci est utilisée (le phosphate de pyridoxal) préférentiellement à la synthèse de la sérotonine en activant la 5 Hydroxy tryptophane décarboxylase (BAYON CRASTE de FAULET et FLANDRE). Ceci bloque la voie de kynurénine par baisse des réactions enzymatiques utilisant la vitamine B6 comme coenzyme.

Une diminution de la synthèse protéique.

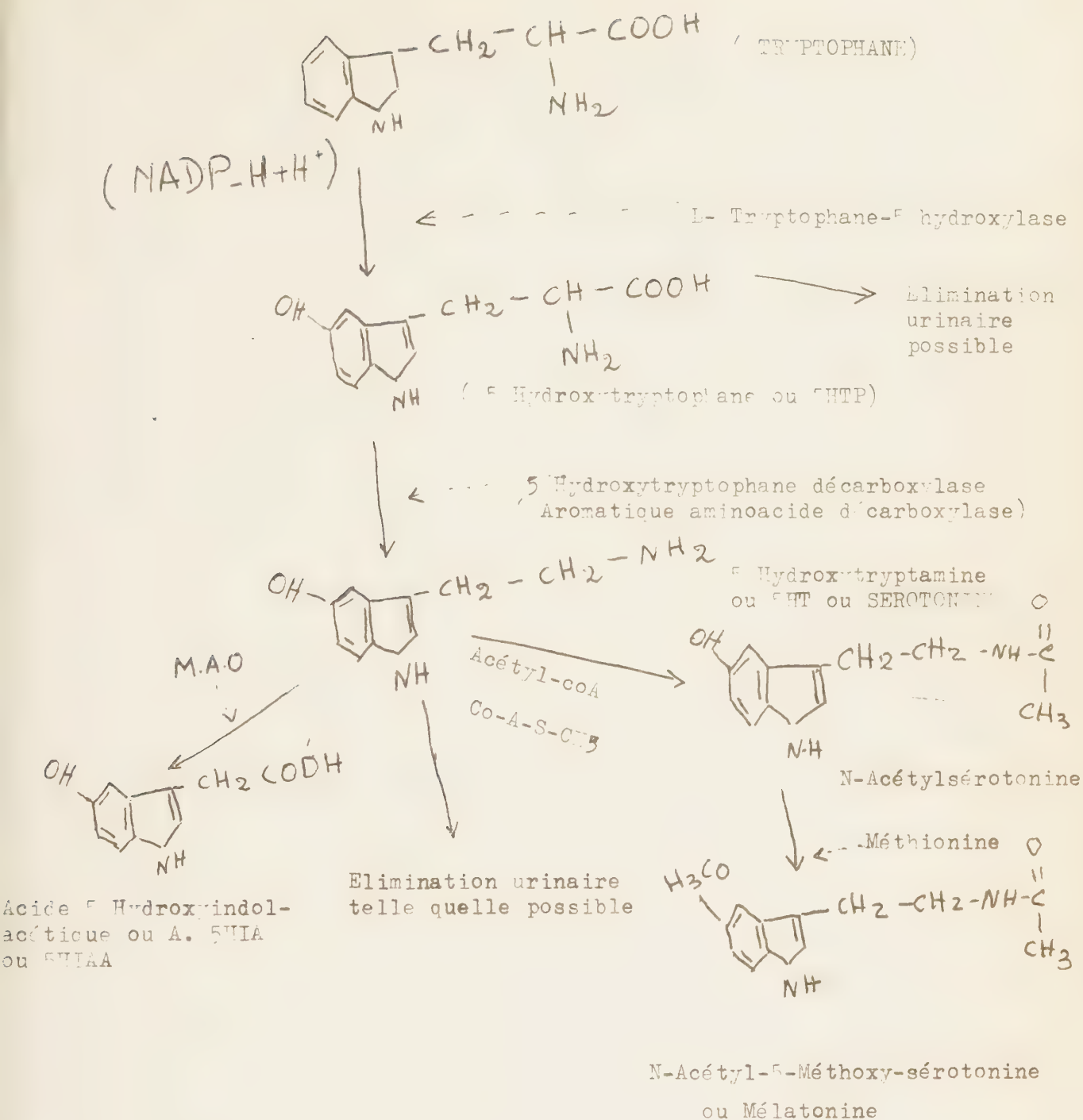
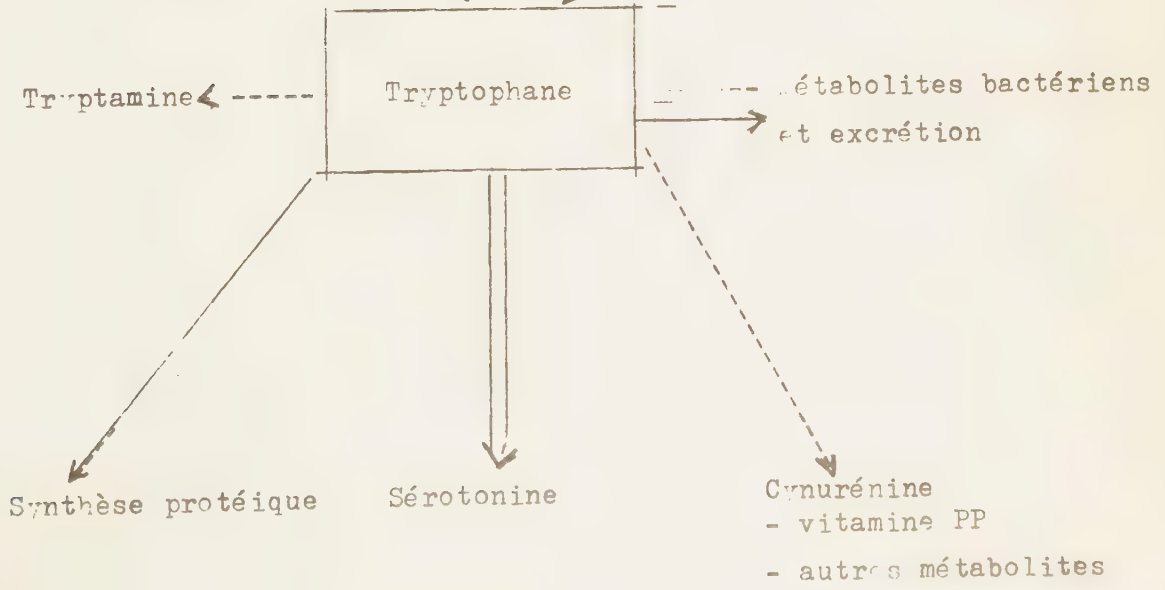
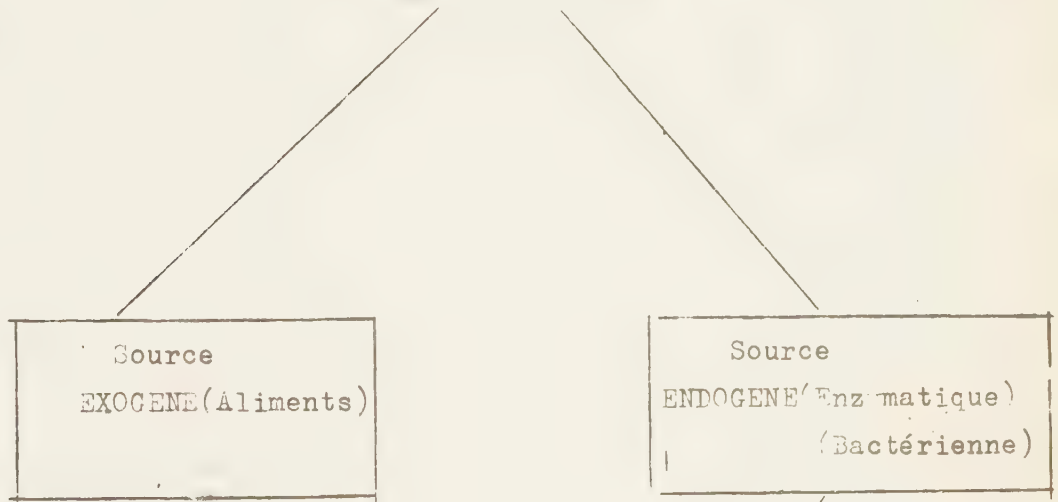
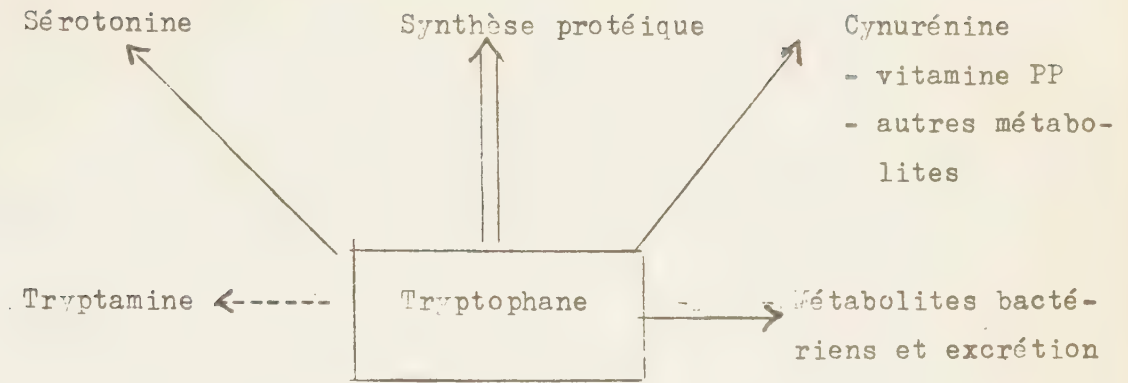


Fig. 16 Anabolisme et catabolisme de la s\`erotonine



IV) LES TECHNIQUES DE DOSAGE DE LA SÉROTONINE.

Nous ne ferons que rappeler brièvement ces méthodes de dosage que nous avons exposées au chapitre des "apports complémentaires".

La suspicion d'une tumeur carcinoïde doit obliger à faire pratiquer le dosage de la sérotonine. Habituellement, on dose surtout son métabolite urinaire : l'acide 5 hydroxyindolacétique. Il est parfois utile de coupler ce dosage : la sérotonine dans le sang et l'acide 5 H.I.A dans les urines de 24 heures.

Ces examens n'ont pas qu'un intérêt diagnostique. Ils permettent aussi de suivre l'évolution des taux élevés de l'acide 5 H.I.A après ablation de la tumeur primitive doivent faire suspecter ou une autre localisation primitive, non encore révélée (digestive, bronchique), ou des métastases hypersécrétantes.

Résultats :

Les taux normaux de l'acide 5 H.I.A sont compris entre 3 et 12 mg/24 h. Un syndrome carcinoïdien est suspecté au dessus de 40 mg/24 h. Mais la normalité des résultats n'infirmes pas le diagnostic.

Rappelons pour terminer ces notions sur les dosages qu'à côté de ces mesures statiques, il existe des épreuves dynamiques qui consistent à doser les substances incriminées avant et après administration de produits tests : précurseur de la sérotonine, alcool, aliments gras... Ces épreuves fonctionnelles sont encore à l'heure actuelle, imprécises dans leurs interprétations et conclusions.

V) - LES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA SÉROTONINE.

Des doses hautement élevées de sérotonine utilisées dans les expérimentations ne permettent pas à proprement parler de définir le rôle physiologique de cette amine ni d'extrapoler à l'homme les résultats obtenus chez l'animal. Aussi, nous paraît-il logique de parler plutôt de propriétés pharmacodynamiques que du rôle physiologique.

Cependant, un certain nombre d'actions, notamment sur les fibres musculaires lisses, le système nerveux central, les reins ... semblent bien définies.

a) Chez l'animal :

1 - La toxicité aiguë est faible : en effet, la L.D.50 (dose entraînant la mort de la moitié des animaux, par voie intraveineuse) est de 160 mg/kg chez la souris, de 30 mg/kg chez le rat. La toxicité chronique n'est pas définie.

2 - Action sur les fibres musculaires : l'action de la sérotonine sur les fibres musculaires est bien connue parce qu'elle constitue une méthode biologique de dosage de cette hormone et a servi à son isolement.

Cette action est nulle sur les fibres striées. Elle n'intéresse que les fibres musculaires lisses et cardiaques.

• Au niveau des fibres musculaires lisses, la sérotonine provoque une contraction de ces fibres sauf dans le territoire vasculaire : cette contraction se manifeste comme un hyperpéristaltisme intestinal, une hypertonie vésicale, une hypertonie utérine et comme un bronchospasme au niveau des muscles lisses des bronches.

• Sur les fibres myocardiques : les résultats sont complexes et très

variables avec l'espèce et le protocole opératoire :

- sur le coeur isolé du chat (SCHWATER, GREEN) du chien ou du lapin (SCHMEIDER, FREYBURGER) on a une augmentation de la contraction musculaire.

- sur un coeur en place, mais thorax ouvert, WALLON note des effets inotropes et chronotropes positifs.

- sur un animal vivant : anesthésie ou pas, décapsulé par injection intra-artérielle pulmonaire ou intraveineuse périphérique, on note une élévation du débit cardiaque entre 30 à 80 p. 100 (MAC CANNON RUDOLPH).

• L'action est encore complexe sur les fibres des vaisseaux :

- sur des segments ou territoires isolés, la sérotonine a une action vaso-constrictrice.

- sur un animal entier l'action dépend de l'espèce animale de la dose, de la voie d'injection, du tonus vasculaire initial, du calibre et de la localisation des vaisseaux, du type d'anesthésie utilisé.

- selon l'espèce animale : l'action vaso-constrictive de la sérotonine est très intense sur les vaisseaux de l'oreille du lapin : action dix fois plus que celle de l'adrénaline.

- selon les territoires : l'action est puissante dans :

• La circulation pulmonaire : la vaso-constriction artériolaires pulmonaires peut entraîner une hypotension artérielle. Dans la circulation périphérique l'action dépend du tonus vasculaire initial déterminé par les ganglioplégiques. En cas d'abolition de ce tonus il y a une vaso-constriction.

HADDY & ses Collaborateurs pratiquant de perfusion de sérotonine dans l'artère radiale ont constaté une baisse de tonus dans les artères et veines de petit calibre et une vaso-constriction de gros troncs artériels. Ils en ont conclu que la vaso-dilatation provoquée par la sérotonine enduit un réflexe de type vagal déclenché par la baisse de la pression de perfusion des vaisseaux : la résultante en est une élévation du tonus général du système circulation périphérique.

Donc, pour la circulation périphérique : l'action dépend du tonus vasculaire initial, du calibre et de la localisation des vaisseaux.

- Au niveau des coronaires : il se produit une vaso-dilatation avec augmentation du débit cardiaque.
- Sur les vaisseaux des reins : action antidiurétique avec diminution du flux rénal (ERSPAMER).

3 - Autres actions de la sérotonine chez l'animal :

- Sur le système nerveux central : il y a un contraste, une richesse du mésencéphale et de l'hypothalamus en sérotonine et la pauvreté du cortex cérébral en cette amine. L'injection de 5 hydroxytryptophane par voie générale modifie le taux cérébral : à faible dose, elle provoque une sédation ; à forte dose elle entraîne un effet excitant. Si on associe à la 5 hydroxytryptophane un inhibiteur de la M.A.O, il résulte des signes d'excitation chez la plupart des espèces.

- Citons parmi les autres actions décrites :

- action gangliopégique anticurare, histaminergique.
- action cortisonique : augmentation de l'eosinophilie. Stimulation de la sécrétion d' A.C.T.H : les test de Thorn donne une réponse plus intense si il y a eu association de la sérotonine.
- action anticholinestérasique.
- action pigmentaire chez la grenouille.
- action antimétabolique : entraîne une baisse de la consommation d'oxygène chez le rat.
- action ocytotique.
- action sur le maintien de la charge potassique des hématies et des cellules nerveuses.
- action algogène : augmentation de la perméabilité capillaire, genèse des phénomènes inflammatoires aigus.
- action probable dans la genèse de fibrose, dans l'hémostase par vaso-contriction artério-capillaire après libération de plaquettes.

b) Chez l'homme :

Les propriétés pharmacologiques vues ont été obtenues expérimentalement en utilisant des doses supraphysiologiques : il n'est donc pas possible d'en tirer des conclusions dans le rôle physiopathologique. Elles montrent cependant par leur diversité et complexité que l'hyperproduction de la sérotonine chez des malades porteurs de tumeurs carcinoïdes est capable de provoquer des troubles très variés.

Par ailleurs, certaines expérimentations pratiquées sur des volontaires ou dans certaines conditions et certaines constatations cliniques, permettent d'hypothéquer certains éléments.

Sérotonine et fibres musculaires lisses, on reconnaît généralement une action contractile de la sérotonine sur les fibres musculaires lisses surtout au niveau du tube digestif et des bronches :

- action entéro-cinétique (travaux de DEBRAY & BESANCON) : augmentation du péristaltisme intestinal, augmentation de la sécrétion du mucus.

- jouerait un rôle dans la diarrhée. Au niveau des bronches, la contraction entraîne un bronchospasme : jouerait ainsi un rôle dans les crises asthmatiformes rencontrées chez les carcinoïdiens. Certains anti-sérotoniens auraient amélioré des crises d'asthme graves.

Sérotonine et fibres myocardiques et vasculaires. En injectant de la sérotonine de plusieurs sujets GROVER a constaté une augmentation du débit cardiaque, une baisse de la résistance vasculaire systémique associées à des variations modérées de la tension artérielle.

De même SONTES injectant de la sérotonine chez un hypertendu a vu le débit cardiaque doubler, accompagné d'une baisse de 45 p. 100 de la résistance vasculaire systémique.

Des constatations analogues à celles des expérimentations animales ont été faites :

- au niveau des coronaires : vaso-dilatation avec augmentation du débit coronaire.

Dans les autres secteurs vasculaires, variabilité selon le tonus initial

le calibre et la localisation des vaisseaux.

- au niveau de l'artère pulmonaire : augmentation de la pression dans cette artère par vasoconstriction artériolaire pulmonaire.

- au niveau des reins : action antidiurétique, libération hormone antidiurétique ? baisse du flux rénal ?

Sérotonine et plaquettes.

Elle forme un complexe réversible avec les thrombocytes. Après libération de ces derniers la sérotonine entraîne une vasoconstriction locale qui joue un rôle dans l'hémostase en ralentissant le courant sanguin et en favorisant la formation du caillot. Cette action est fugace : échec des auteurs anciens dans son utilisation pour parer les hémorragies de certains purpura de certain hémophies ou dysthrombies. Par ailleurs, il n'a jamais été trouvé d'hypo-sérotonine dans les affections.

Sérotonine et choc .

Elle jouerait un rôle dans les chocs produits par le caillot : embolie pulmonaire, infarctus du myocarde (G. SMITH & A.N SMITH).

Dans les expériences de ces auteurs, l'administration des anti-sérotamines atténuerait les réactions lors de l'administration du caillot.

Par ailleurs, MAGRILINI & STEFANI l'incriminent dans les thromboses veineuses : elle provoquerait une veine constriction et entraînerait l'apparition des signes de phlébite : oedème, augmentation du pouls, angoisse.

Actions probables aussi :

- dans l'inflammation

- dans la maladie de Raynaud

- dans les nombreuses manifestations anaphylactiques, allergiques : action histaminergique.

- dans certaines hémicrâniées et céphalées temporales, dans les migraines vasomotrices : serait à la base de la douleur de la vasodilatation migraineuse : on a constaté en effet une élévation de l'acide 5 H.I.A dans les accès migraineux et certaines de ces maladies ont bénéficié d'un

traitement par les antisérotoninés dont l'U.M.L 491.

- dans certaines affections mentales : schizophrénie, oléophrénie phényl p^{er}uvique .

La sérotonine a été mise en évidence au niveau des terminaisons nerveuses

De là des cellules susceptibles de la synthétiser ou stocker seraient capables de la libérer dans l'espace synaptique sous stimulation.

On la soupçonne de jouer un rôle de médiateur chimique comme l'acétyl choline ou nordiénaline.

D'autre part, la sérotonine chez le lapin provoque des troubles proches de ceux de la mescaline du LS D25. Ces produits dont les formules ressemblent à celle de la sérotonine se comportent tantôt comme antagonistes, tantôt comme mimétiques.

Dans l'oligophrénie le taux du 5 H.I.A.A est diminué de 50 p. 100; tandis que l'élimination urinaire de ce métabolite est très accrue dans la schizophrénie (BRUNE & PSCHIDT).

VI) - LES ANTAGONISTES DE LA SÉROTONINE

1 - La Résérpine.

alcaloïde de *Rauwolfia serpentina* libère la sérotonine des tissus ou elle est sous forme inactive.

Exemple : SHORE injecte à un chien de la résérpine il y a : 5 H.T.A.A dans les urines.

2e injection = aucun effet : épuisement des réserves.

2 - l'Iproniazide (MARSILID)

I.M.A.® : empêche le catabolisme de la sérotonine en acide 5 hydroxy indolacétique.

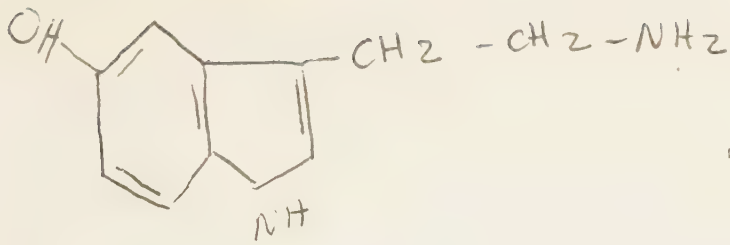
3 - Le L.S.D 25 ou Diethylamide de l'acide D lysergique.

antisérotonine vraie : inhibe la vasoconstriction : bronchospasme, action

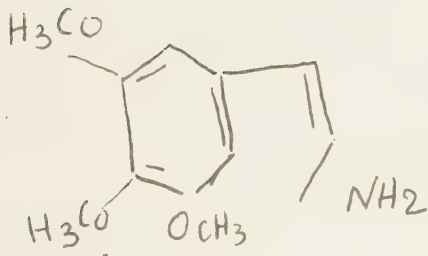
4; L' UML 491 ou Méthylsergide (DESERNIL)

C'est un dérivé de LSD 25, mais action quatre fois plus puissante .

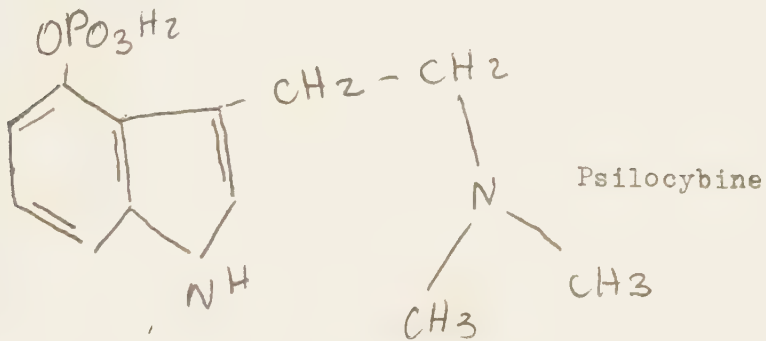
Il agit sur l'hyperkîésie intestinale, moins sur les bouffées vasomotrices et les migraines de la sérotonine . Ses résultats sont inconsistants dans les carcinoïdes :



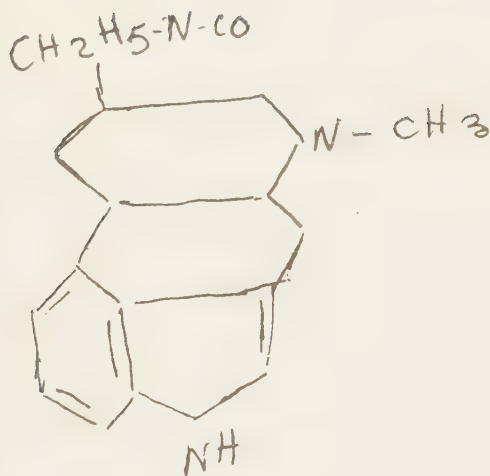
5 Hydroxytryptamine



Mescaline



Psilocybine



LSD 25

fig. 18

B. LES KININES - KALLICREINE - BRADYKININE

Le fait que l'on n'arriva pas à réaliser sur le plus expérimental toutes les manifestations que l'on rencontre dans les carcinoïdes avec des injections de la sérotonine, que certains carcinoïdes représentent sans modification des taux de cette hormone et de ces métabolites normaux et, qu'enfin, les médicaments antagonistes et inhibiteur du 5 HT ne semblent pas modifier l'évolution de la maladie, a suscité un certain scepticisme sur le rôle exclusif de cette amine dans le syndrome carcinoïdien et a poussé à la recherche d'autres substances responsables: parmi celles-ci, les plasmakinines occupent une place importante à l'heure actuelle (ROBERTSON et Coll., CATES et Coll. BETHESDA.)

I) - C'est en 1926 que FREY donne le nom de Kallékréine à certaines substances hypotensives contenues dans les urines et dont le pancrès est supposé comme source principale (nom grec de cet organe).

En 1960, l'isolement des substances identiques est fait dans la salive, le plasma, le venin de certains serpents.

En 1937, WERLE découvre le mécanisme d'action de ces kallikréines. Elles agiraient comme enzyme sur une protéine plasmaticque pour donner un composé hypotensif.

Kallikréine



Kallidinène, ...) Kallidine

En 1947, il est montré que la trypsine, en agissant sur les globules plasmaticques, engendre une substance hypotensive qui peut provoquer des contractions lentes du grêle du cobaye d'où le nom de bradykinine (brady = lent, Kenein = mouvement) Ayant les mêmes propriétés, kallidine et bradykinine ont été souvent assimilées. L'isolement de la kadykinine est fait en 1900 par ELLIOT, LEWIS et HOBSON, et, peu après sa synthèse est réalisée par BOISSOMAN, GUTMAN, JAQUEMOND.

En 1964, CATES, MELMON, SJOERDSMA, GILLIESPIE et MASON publient dans LANCET la découverte dans la veine hépatique des taux élevés d'une plasmakinine rentidique chez des

sujets présentant un syndrome carcinoïde et au cours de flush induit par épinéphrine.

Ils ont constaté aussi la présence de kallibréine dans les tumeurs carcinoïdes et son élévation dans les métastases. C'est aussi, lors des explorations semblables : en injectant de la bradykinine synthétique qu'ils ont déclenché des flushes typiques.

La même année, MASON et MELMON ont mis ^{en évidence} des variations du tonus veineux lors des accès vaso-moteurs spontanés ou provoqués soit par l'épinéphrine soit par la bradykinine. Ces variations sont aussi retrouvées chez des sujets sains. à qui on injecte de la bradykinine.

Plus tard, les mêmes chercheurs, CATES, MELMON, SJOERDSMA, GILLESPIE, MASON, LOVENBERG, identifient la plasmakinine ~~peptidique~~ trouvée à un taux élevé dans le sang veineux hépatique à la bradykinine et l'existence par ailleurs de kallibréine dans les tumeurs carcinoïdes ainsi que dans les métastases hépatiques fait le système kallibréine. En effet, selon ces auteurs la kinine obtenue du sang veineux hépatique des sujets carcinoïdiens présentait les mêmes caractéristiques physicochimiques pharmacologiques que la bradykinine ainsi que l'inactivation enzymatique.

Parmi d'autres auteurs, citons PETHSTA qui a constaté une forte concentration de kallibréine dans le tissu de tumeur carcinoïde et qui a beaucoup écrit sur les kinines en général WERLE et Collaborateurs qui ont aussi identifié une kallibréine dans le tissu d'une tumeur carcinoïde.

II) - Sur le plan biochimique, trois kallidines sont intéressantes à individualiser :

- La bradykinine ou kallidine 9

C'est un peptide composé de 9 aminoacides

Arg - Pro - Pro - Gly - Phe - Ser - Pro - Phe-Arg-

- La lysyl bradykinine ou kallidine 10

c'est la bradykinine avec aminoacide

supplémentaire au bout de la chaîne : la lysine

Lys -N⁺ - Pro - Pro - Gly - Phe - Ser - Pro- Phe - Arg

- La méthényl - Lysyl - bradykinine ou kallidine 11,

c'est le précédent avec en plus un 11^{ème} aminoacide au début de la chaîne la méthionine.

Met - Lys - N⁺ - Pro - Pro - Gly - Phe - Ser Pro - Phe - Arg

La kallidinogène ou bradykininogène est une alpha 2 globuline qui précipite dans la fraction IV de Cohn

La transformation se fait sous l'action soit des estérases contenues dans le venin des serpents soit dans la trypsine soit enfin des kallibréines enzymes protéolytiques endogènes hautement spécifiques.

La transformation de kallikreinogène à kallikreine est sous l'influence de certaines conditions in vitro : le changement du PH, la dilution avec le sérum physiologique le contact du plasma avec les parois du tube à essai.

In vivo OATES a émis l'hypothèse du rôle de l'adrénaline, MARGOLS et SCHACHER celui de la coagulation sanguine : ils ont pu observer que le plasma ne possédant pas de facteur HAGEMAN (XII) ne forme pas de kinines.

La durée de vie des kinines est courte, L'aminopeptidase plasmaticque transforme la lysyl bradykinine en bradykinine qui est dégradée par la carboxypeptidase plasmaticque et érythrocytaire en quelques minutes en fragments peptidiques pharmacologiquement inactifs.

La kallikreine subit une inactivation partielle par inhibition enzymatique.

III) -- Les protocoles de dosage différent selon les laboratoires (qui restent encore rares) mais le principe le plus utilisé est l'action de ces produits sur l'utérus isolé du rat maintenu en oestrus : OATES, PETTINGER et DOCTOR, GARDNER DOLLINGER SILEN BACK et O'REILLY, PAUPE, MASON et MELMON.

Quelques auteurs ont donné leur nom à ces méthodes de dosage :

- En exemple : méthode de Diniz et Carvalho pour le dosage de kininogène dont une variante est surtout utilisée : Dans des tubes de verre siliconé contenant 0,4ml d'une solution d'acide acétique à 0,2 M on verse 0,05ml de plasma Après 30 minutes d'ébullition en bain marie, on mélange avec 0,4ml d'une solution tampon à PH 7,8. Le mélange est mis en incubation à 37° pendant 40 Minutes avec 50mg d'une trypsine cristalline contenue dans 0,2ml. La réaction est arrêtée par adjonction de 2ml d'éthanol en ébullition et le contenu est passé dans un à 37 ° avant de le faire réagir avec l'utérus isolé

- Pour la kallikréine : méthode de GADDUM et GUTH modifiée : un volume de plasma dans 10 volume à 20 % d'acétone puis on place à 4° C pendant une heure. Le précipité est centrifugé et incubé avec la fraction IV - 4 de COHN à Ensuite action sur l'utérus isolé du rat.

- Pour localiser la bradykinine, la kallikréine et le kininogène dans le foie on a utilisé l'immunofluorescence indirecte : AUGUST. BACK. BARLOW. et TSUKADA (Berlin 1966) HIRAMOTO et AMBRUS 1965, BACK, TSUKADA, CASTILONE et AUGUST 1961

RESULTATS

Le taux sanguin de bradykinine est de 2mg/ml. ce taux connaît des variation de techniques et de la rapidité du dosage car la bradykinine se dégrade vite

Le Kininogène : 2,72 mg/ml

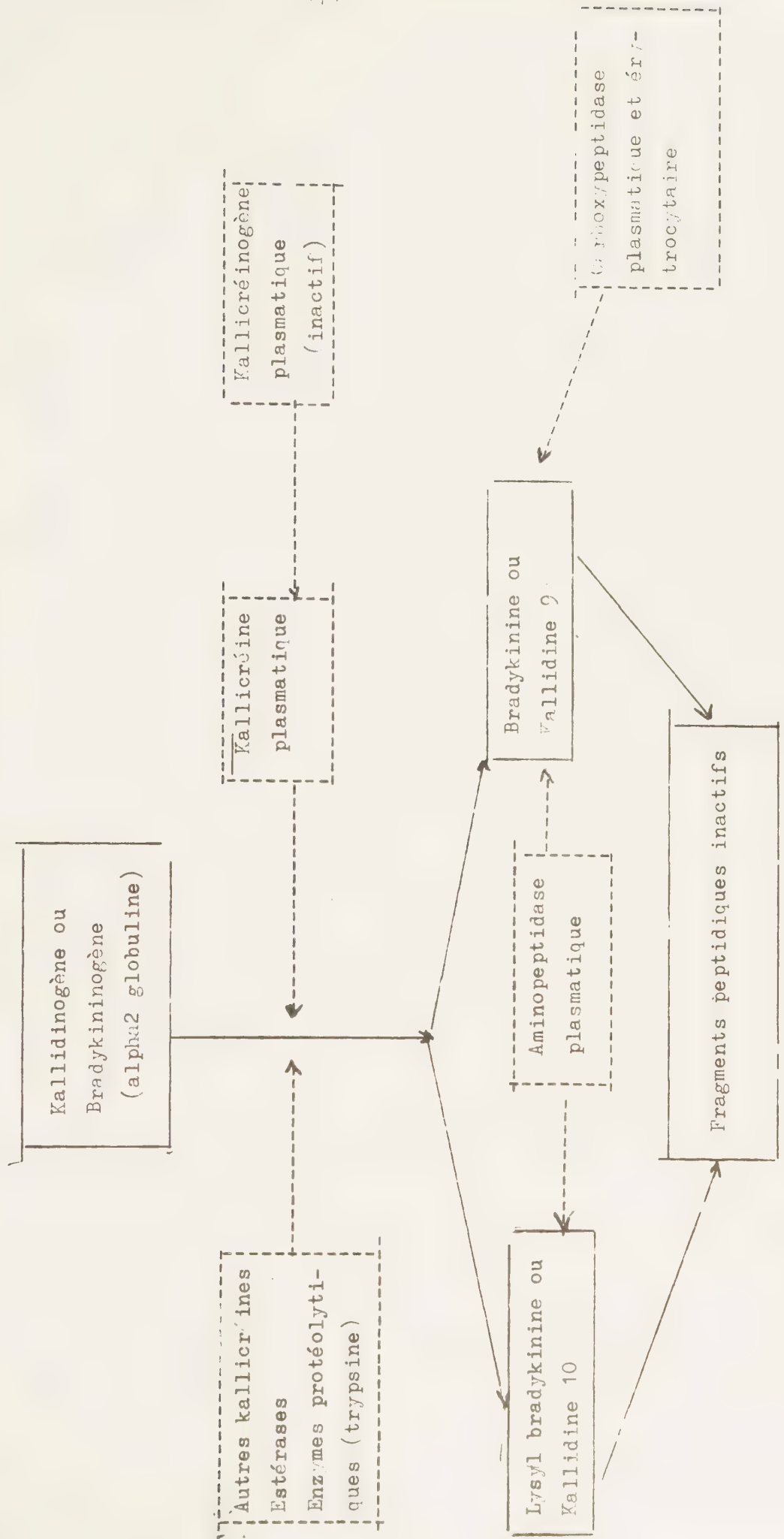
La Kallécréine; $5 \cdot 10^{-4}$ mg/ml

La Kininase : 86 %

Dans le syndrome carcinoïde on a trouvé des taux élevés de bradykinine dans le sang veineux hépatique lors du flush, exemple :

- 25 mg/100ml de kallikreine tumorale et plasmaticque
jusque $3,3 \cdot 10^{-4}$ Mg/ml de kininogénémie jusque 3,82 mg/ml
et de kininasémie jusque 87,8 %

Ajoutons que comme dans les dosages de la sérotonine, il existe pour les kinines des épreuves dynamiques après stimulation ou freination de la biosynèse.



----- : système enzymatique

_____ : réactions, dérivés

IV/ Les effets circulatoires de Bradykinine chez les sujets atteints de carcinoïdoses

MASON et MELMON ont étudié les effets de la bradykinine, de l'épinéphrine et de l'excitation du système nerveux par le froid sur les vaisseaux de l'avant-bras chez dix sujets normaux et huit sujets porteurs de tumeurs carcinoïdes.

Les sujets ayant reçu de la bradykinine ont développé des accès vaso-moteurs typiques dans les deux groupes qui s'accompagnaient de variations du tonus artériel et veineux : baisse de la pression artérielle, augmentation du débit de l'avant bras, baisse de la résistance vasculaire, augmentation puis baisse du tonus veineux.

L'épinéphrine n'induit les flushes que chez les sujets atteints de carcinoïdes. Ces actes correspondaient à une plus grande dilatation artérielle et une plus petite constriction veineuse que celles observées chez les sujets normaux.

Le test du froid produit de flushes et atténue la réponse à la constriction veineuse dans la majorité des cas des malades porteurs du syndrome carcinoïdien.

Lors de ces investigations ont été aussi constatées des élévations des taux sanguins de bradykinine et de kallikrène.

En plus, le rôle de ce peptide semble retrouvé chez des porteurs ayant un taux élevé : exemple cinq des onze patients avaient environ 25 Hg p 100 ml de bradykinine pendant les flushes.

Par ailleurs, lors des flushes spontanés, des dilatations artérielles ont été observées.

Mais cette action des kinines est plus que suspectée. Beaucoup d'inconnus voilent encore le mécanisme du processus ; car comment expliquer dans l'observation de GARDNER DOLLINGER, l'inefficacité de trasybol. Une protéase bovine inhibitrice de kallikreine à améliorer les symptômes de la carcinoïdose notamment les flushes spontanés.

Ceci nous amène peut être à partager de OATES qui dit qu'en cause de la polyvalence possible du potentiel humoral, il n'est pas surprenant que les flushes du syndrome carcinoïdien varie d'un malade à un autre et en fonction de l'agent ou des agents en cause.

Les kinines et les lésions endo-cardiques du syndrome carcinoïde. Des hypothèses sont aujourd'hui émises pour incriminer les kinines dans ces lésions.

Le fait qu'on trouve des syndromes carcinoïdiens dans certaines tumeurs pancréatiques, plaide aussi à l'intervention des kinines dans les flushes.

C. LES AUTRES SUBSTANCES INCRIMINÉES

I. Les catéchomamines - les sympathicomimétiques

Nous venons de parler dans le chapitre des kinines de la corrélation possible de celles-ci avec les catécholamines : l'adrénaline, la noradrénaline et d'autres sympathicomimétiques peuvent produire des flushes chez des carcinoïdiens. Ces accès qui peuvent s'accompagner d'élévation de bradykininémie sont bloquées par la phentolamine (ADAMSON).

L'adrénaline ne semble pas être sécrétée par la tumeur carcinoïde comme le pouvait CIACCO. RITCHIE a montré que la chromaffine des cellules des tumeurs carcinoïdes est différente de celle de la médullosurrénale ; celle-ci disparaît après fixation au Bouin. Par ailleurs, on n'a jamais montré l'hyperplasie du système entérochromaffine lors de la maladie d'Addison.

Rapprochons de ce problème celui de l'alcool qui semble agir par le biais d'une catécholamine (ADAMSON) ; qui agit sur les cellules tumorales pour libérer la kallikreine. Ces flushes sont imbibés par de fortes doses de phentolamine intraveineuse qui est un bloqueur alpha adrénergique.

II. L'histamine

Des quantités importantes d'histamine ont été constatées dans le sang et dans les urines de certains sujets atteints de carcinoïdes surtout des organes dérivés de l'intestin primitif antérieur : estomac, bronches, pancréas, voies biliaires (WILLIAMS et SANDLER) .

Rappelons que ces carcinoïdes peuvent donner lieu à des bouffées congestives un peu spéciales " en taches rouge brillant " et que du point de vue biochimique on note souvent l'augmentation de 5HTP plutôt que celle de l'acide 5 HIA et de la sérotonine .

III. Les prostaglandines

SANDLER a constaté une dose élevée d'une F2alpha prostaglandine dans un cas de carcinoïde bronchique . Elle jouerait un rôle dans l'orage vaso-moteur cutané .

IV . La sécrétine a été suspectée par PARAT ; cette sécrétine apparaît au 4e mois de la vie intra-utérine quand le pancréas inaugure ses fonctions .

V . CORDIER met en doute la théorie de tumeur endocrine . Il pense que les cellules de KULTSCHITZKY ne sont que le support des ferments digestifs à cause de la disparition des granulations sous l'influence de la pilocarpine .

Les kinines et les sympathicomimétiques dans le syndrome carcinoïdien une interaction est certaine entre les kinines et les catécholamines comme le montrent plusieurs faits.

ADAMSON et Coll ont provoqué des flushes par injection intraveineuse d'adrénaline et absorption d'alcool chez les sujets malades de carcinoïdes qui sont accompagnés d'une hyperbradykininémie dans le sang artériel.

Des injections intraveineuses de phentolamine qui bloquent les flushes causés par les catécholamines, s'accompagnent d'une baisse de la bradykininémie artérielle.

LEVINE ET STOERDSMA ont provoqué des flushes chez les sujets porteurs de syndrome carcinoïdien par injection intraveineuse de sympathicomimétique.

Hypothèses de physiopathologie des manifestations de la carcinoïdose.

A la lumière des observations cliniques et de nombreux travaux sur les substances vaso-actives incriminées dans la syndrome carcinoïdien, nous allons pouvoir poser à présent les hypothèses physio-pathologiques des manifestations rencontrées chez les porteurs de tumeurs carcinoïdes.

I) - Les troubles digestifs

1) La douleur, les syndromes obstructifs récurrents, les hémorragies digestives, les rares accidents d'occlusion aiguë sont des troubles mécaniques dus à la taille et au siège de la tumeur et à sa capacité plus ou moins grande de se développer, de comprimer des filets nerveux, un vaisseau, d'ulcérer la muqueuse, de réduire la lumière intestinale.

2) La diarrhée et l'accélération du transit sont imputées à l'hypersécrétion de la sérotonine qui possède une action péristaltogène sur les fibres lisses du tractus gastro-intestinal.

Un mécanisme local peut se surajouter à ce rôle de la sérotonine par exemple en cas d'une tumeur carcinoïde du colon.

3) Les douleurs abdomino-thoraciques précédant l'accès vaso-moteur seraient dues à un brusque ébranlement par la libération vasculaire de la sérotonine.

4) Le gros foie est lié aux métastases tumorales. Ces métastases sont constatées dans la quasi totalité des cas des tumeurs carcinoïdes digestives avec syndrome carcinoïdien.

Elles diminuent la capacité du foie à inactiver les sécrétions tumorales et surtout ayant le même pouvoir sécrétoire que la tumeur primitive elles déversent directement dans la circulation des substances vaso-actives qui échappent ainsi au filtre hépatique et débordent rapidement le faible pouvoir inactivateur des poumons.

Ceci explique aussi pourquoi des tumeurs carcinoïdes des ovaires peuvent donner un syndrome carcinoïdien voir une cardiopathie carcinoïde en l'absence de toutes métastases hépatiques : les produits de leur sécrétion étant versés directement dans la veine cave inférieure par les veines lombo-ovariennes.

Avec l'avolution de la cardiopathie carcinoïde le foie métastatique devient aussi un gros foie d'insuffisance ventriculaire droite.

II) - Les troubles cutanéomuqueux.

1° L'orage vasomoteur est de physiopathologie complexe. Au départ on croyait au rôle exclusif de la sérotonine mais d'une part on n'a pu reproduire de flush avec des injections de sérotonine, d'autre part les anti-sérotonines n'ont pas d'action sur les accès vasomoteurs.

Les travaux récents de OATES, de MASON et MELMON ont montré qu'il était possible de reproduire des flushes typiques à ceux que l'on rencontre lors des accès spontanés avec des injections de Bradykinine. Le rôle de cette kinine est admis actuellement, d'autant plus que certaines tumeurs pancréatiques non carcinoïdiennes peuvent donner de tel flush.

Mais, comme la sérotonine, le rôle de la bradykinine n'est pas exclusif car cette sécrétion peut manquer d'une part et d'autre part selon l'expérience de GARDNER l'utilisation d'une protéase, inhibitrice de la kallikréine (Traysol) n'améliore pas la symptomatologie de certains flushes.

Par ailleurs d'autres flushes plus ou moins typiques ont été constatés chez les carcinoïdiens dont la sécrétion pathologique était l'histamine ou en injectant d'autres produits dont les

^msympathicomimétiques ou en faisant ingérer de l'alcool.

Le potentiel humoral est donc multiple. Il y a une interaction possible entre ces substances. Les mécanismes du flush peut être donc dû à un agent ou plusieurs agents. Il peut ainsi varier d'un sujet à l'autre.

Rappelons la classification physiopathologiques des flushs par MINETTO 1970 en 4 groupes

I) Le flush érythémateux intéressant le visage, le cou et le thorax partie supérieure : souvent de courte durée : serait provoquée par la bradykinine.

2) Le flush violacé :
de même topographie que le précédent, est de longue durée et de couleur fraîchement cyanotique, serait dû à l'association de la bradykinine et de la 5 H.T.

3) Le flush prolongé
diffus à toute la surface cutanée avec larmoiment, oedème visage, longue durée : 2 à 3 jours
serait dû à la bradykinine.

4) Le flush en tanches rouges brillantes
surtout dans les carcinoïdes de l'estomac
serait dû à des taux élevés de histamine

II^o - Les manifestations permanentes de la peau.

Les téléangiectasies : les parois vasculaires soumises à des variations de tonus lors des accès finissent par présenter une infiltration oedémateuse qui fixe les parois de ces vaisseaux.

Il y a donc le rôle de la substance à l'origine des flushes et de l'infiltration oedémateuse.

La pigmentation et le syndrome pellagroïde ont une origine métabolique : carence en protéines causée par d'une part la diarrhée et d'autre part la déviation du métabolisme du tryptophane (avec l'évolution s'ajoute_{nc} la cachexie néoplasique et l'insuffisance cardiaque droite)

La variation de métabolisme du tryptophane entraîne la carence en protéines (diminution de la voie de synthèse protéique en faveur de l'hypertrophie de la voie de la sérotonine) une diminution de la voie de la cynurénine qui conduit à la formation de l'acide nitotonique, à la vitamine PP; cette baisse de la voie de la cynurénine est due aussi à la carence en vitamine B6 due soit à la diarrhée, soit aussi à son utilisation préférentielle dans la voie de la sérotonine.

III) - Les troubles respiratoires à type de dyspnée asthmatoïde peuvent s'expliquer par l'action vasoconstrictive de la sérotonine sur les fibres musculaires lisses des bronches.

IV) - Physiopathologie des lésions cardio-vasculaires

A) Physiopathologie des lésions endocardiques.

I) Le rôle de l'action directe de la sérotonine.

Le fait que la lésion cardio-vasculaire se limite à la superficie (endocarde, parois endo-théliales vasculaires), fait penser à une substance entraînée dans le courant sanguin et qui viendrait attaquer ces surfaces.

Par ailleurs, l'atteinte étant habituellement limitée dans son étendue, le produit en cause ne doit être biologiquement actif que dans cet endroit. Or on sait que la sérotonine est détruite par ~~mono~~amino oxydase ou MAO que l'on trouve surtout dans le foie, le poumon et le cerveau.

La sérotonine d'une tumeur carcinoïde ovarienne étant déversée directement dans la veine cave inférieure peut provoquer une cardio-pathie carcinoïde car ne subit pas l'inactivation de la ~~mono~~amino oxydase.

Pour les tumeurs carcinoïdes digestives dont les sécrétions empruntent la voie hépatique le déroulement se ferait en deux stades.

Premier temps la sérotonine est détruite par MAO, pas de cardio-pathie deuxième temps : survenue des métastases hépatiques dont la sérotonine se déverse dans les veines sus-hépatiques échappant ainsi à la destruction enzymatique.

Pour les carcinoïdes digestifs il y a donc des conditions habituelles : nécessité des métastases, un temps variable pour que se forment ces métastases, la qualité de leur sécrétion. De ce point de vue la place attribuée à la sérotonine semble se justifier, quand on considère que de l'autre côté, au delà des poumons, qui assurent une autre destruction de cette amine, les lésions endocardiques sont exceptionnelles en dehors d'un Shunt droit gauche ou d'un carcinoïde bronchique associé.

Ex. MACHOSSIK : lors d'une C I A avec Shunt droit gauche a observé une fibrose nette de l'endocarde gauche, des valves mitrales et des cordages qui sont épaissis.

Au niveau de l'intima des vaisseaux périphériques : ce même dépôt avec épaississement de la paroi endothéliale.

Dans d'autres C I A sans inversion de Shunt, pas de lésion du coeur gauche.

Arguments en défaveur

Absence de reproductions expérimentale. STEGER n'a pu reproduire chez le cobaye que de lésion de type vasculaire à type d'oedème des valvules pulmonaires et d'une infiltration inflammatoire du muscle cardiaque.

Des résultats analogues ont été obtenus par ROSSI.

Des dosages de la sérotoninémie de part et d'autre du poumon sont presque identiques selon certains auteurs mais quelques faibles différences existent.

Quoique non reproduite expérimentalement le rôle direct d'une substance biologiquement active, électivement sur les cavités droites peut être défendu : d'ailleurs il n'est pas exclu qu'il y ait dans ses sécrétions tumorométastiques d'autres substances (susceptibles de subir une destruction hépatique et pulmonaire.)

2 - Théorie des a-coups "hémodynamiques de CANNON, AIRVATH, RUDOLPH et PAUL

Les lésions endo-cardique du coeur, dues à-coups tensionnels au cours des phénomènes vasomoteurs paroxystiques.

Mais comme le montrent les résultats de plusieurs cathétirismes au cours des orages vasomoteurs l'hypertension mulmonaire est rare voire exceptionnelle lors du flush.

3 - Hypothèse, Rôle de mastocytes

MAC DONALD et ROBBINS (1957)

EDER et SCLAAVE (1959), BATES et CLARK (1963)

CHOMETTE.

La sérotonine sécrétée en grande quantité par le complexe tumoro-métastatique viendrait stimuler les mastocytes même en grande distance. Ceux-ci prendraient à la longue le relais de la sécrétion.

Après cette mise en conditions ces mastocytes provoqueraient une ~~in~~itiation locale qui sera couverte en un deuxième temps par une coagulation fibrineuse.

Les anti-corps entretiennent le système. Les dépôts fibrineux deviennent le siège d'une organisation hyaline.

Théorie encore nouvelle non encore informée ni confirmée mais la découverte de certaines structures cellulaires sous la limite ~~de~~ élastique interne d'une part et de nouveaux produits dans les sécrétions de carcinoïdes orientent vers cette direction.

4 - Hypothèse : Rôle de kallikréine

1957 . HAVERBACK et Collaborateurs "Gastro entérology " nient le rôle de la sérotonine.

Ils pensent que comme la bradykinine est responsable de certaines manifestations des carcinoïdes (elle est vasodilatatrice, bronche constrictrice et péristaltogène), la kallikréine qui permet la formations de cette kinine jouerait un rôle dans la fibrose endocardique.

Or il semble exister une interactions entre le métabolisme du tryptophane et la kallikréine : la kallikréine serait libérée par l'adrenaline circulante mais aussi par la 5 H T .

Et Jean WALDENSTROM qui a approuvé cette théorie (avril 1968) a fait remarquer que la parachlorophenylalanine (inhibiteur de l'hydroxylase : bloquant immédiat de la 5 hydroxytryptophane) a permis d'améliorer certaines manifestations du syndrome carcinoïde notamment la diarrhée et les flushs.

B - Lésions vasculaires périphériques

Le dépôt trouvé au niveau de l'artère pulmonaire au niveau de la veine cave inférieure, ou des espaces portes hépatiques sont de même mécanisme que les lésions endocariques de cavités droites.

Dans le système périphérique spécialement dans les vaisseaux mésentériques, si la compression tumoro-métastatique peut expliquer certains accidents vasculaires aigus entraînant l'ischémie intestinale, d'autres lésions décrits par Antonny demandent une explication physiopathologique différente ; il s'agit d'une fibrose avec sclérose associée à une prolifération endo et périvasculaire qui donne de tableau de gangrène au niveau de l'intestin grêle de grave pronostic.

En conclusion : la physiopathologie repose encore sur des hypothèses qui toutes font intervenir les produits de sécrétion de la tumeur et de ses métastases. Parmi ces substances vaso - actives dont la liste n'est sans doute pas close : deux corps occupent une part importante : la sérotonine la première incriminée, est une amine biogène dont l'hyper production est due à la viciation du métabolisme du tryptophane ; la 2° la bradykinine est de connaissance plus récente, l'augmentation de son taux sanguin est lié au fait que l'enzyme qui permet sa formation à partir d'un précurseur la kininogène est trouvée dans des concentrations élevées au niveaux des tumeurs carcinofides et de leurs métastases.

Une interaction n'est pas exclue entre ces deux corps et entre eux et les autres substances, les autres dérivés du tryptophane les autres kinines, les sympathicomimétiques.

En fin un facteur immunoallergique est évoqué dans la fibrose endo-cardiaque.

TRAITEMENT ET EVOLUTION DES TUMEURS CARCINOIDES DIGESTIVES

A. LES BASES THERAPEUTIQUES

Elles se déduisent de quatre aspects qui sont : le problème carcinologique, le problème physiopathologique, le problème cardiologique et le traitement général non spécifique .

I. LE TRAITEMENT CARCINOLOGIQUE

A l'heure actuelle, ce traitement est essentiellement représenté par l'exérèse chirurgicale de la lésion primitive et l'extirpation maximale des métastases éventuelles au niveau des ganglions et du foie .

Le Rapport de JOUANNEAU et MALAFOSSE (82) au 77ème Congrès Français de Chirurgie résume l'intérêt de ce traitement :

" Traité à un stade d'évolution anatomique précoce, le carcinof-
noïde définitivement dans la plus part des cas, au prix d'une
opération simple, parfois très limitée; reconnu alors qu'exis-
tent déjà des adénopathies métastatiques, l'exérèse large em-
portant la totalité du tissu tumoral visible, permettra enco-
re des succès durables; entrepris alors que la tumeur paraît
"dépassée" parce que elle est flanquée d'adénopathies volumi-
neuses et de métastases hépatiques, l'extirpation partielle
aussi complète que possible aura une utilité certaine car
elle entraîne dans quelques cas une stabilisation et surtout
parce qu'elle aura pour effet de réduire en fréquence et en
intensité les conséquences endocrinométaboliques des tumeurs
sécrétantes, directement proportionnelles au volume de la
masse tumoro-métastatique; inextirpable aussi bien dans ses
localisations primitives que secondaires, la tumeur carcinoï-
de pourra encore être freinée dans son évolution par des pro-
cédés palliatifs chirurgicaux, médicaux et isotopiques " .
Le traitement est donc chirurgical, la chimiothérapie et la
physiothérapie représentant des appoints de la chirurgie ou
des action palliatives au même titre que la chirurgie des cas
" désespérés " c'est à dire inextirpable .

A/ Au niveau de la tumeur primitive .

1. La chirurgie

C'est le seul traitement valable à ce niveau actuellement . Elle varie selon le stade de développement anatomique et la localisation de la tumeur . A visée curatrice, elle peut consister à une excision locale, une résection gastro-intestinale simple ou élargie au territoire lymphatique . La chirurgie palliative (qui vise à atténuer les accidents mécaniques ainsi que les manifestations endocrinométaboliques des formes sécrétantes) consiste à des exérèses palliatives simples ou avec extirpation du plus grand nombre possible des métastases, soit à des dérivations intestinales internes ou externes .

2. Les agents physiques

Ils sont inefficaces au niveau de la localisation primitive, parfois même ils sont dangereux (SHAW a reporté un cas de recrudescence des phénomènes vaso-moteurs après ce traitement) . Par contre, la radiothérapie et les isotopes radio-actifs peuvent être intéressants sur les métastases hépatiques en complétant la chirurgie dans les cas dépassés .

3. La chimiothérapie

Elle est aussi inefficace que la physiothérapie sur la tumeur primitive .

B/ Au niveau des métastases hépatiques

1. La chirurgie

En cas de tumeur carcinoïde digestive, les métastases hépatiques sont le majeur du syndrome carcinoïdien . Le traitement de ces métastases a donc un but carcinologique et fonctionnel . Il faut donc en pousser les indications au maximum et nous pouvons dire avec SAUBIER, PARTENSKY et BPAULT (142)* sans souci de logique carcinologique, il faut enlever tout ce que l'on voit, tout ce que l'on peut .

Les méthodes chirurgicales sont fonction du nombre, du volume et de la localisation des métastases .

. Hépatectomie réglée ou résection hépatique typique .

Elle se pratique en cas d'une unique métastase volumineuse ou de multiples métastases occupant ou prédominant à un

Plusieurs techniques existent :

- par voie artérielle (ELLIS, PACK, REED)

. l'injection per-opératoire dans l'artère hépatique .

. la perfusion par cathétérisme de l'artère hépatique .

- par voie veineuse : moins efficace (Davis), injection ou perfusion par voie veineuse portale .

Les drogues utilisées sont nombreuses .

3) Les agents physiques

- Vous avons signalé que la radiothérapie était plus efficace sur les métastases hépatiques que sur la tumeur primitive .

BRICAIRE aurait obtenu de survie de 2 à 5 ans après radiothérapie hépatique . ROOTH aurait trouvé une radiosensibilité au niveau des métastases cutanées .

- L'utilisation des isotopes radioactifs est aussi intéressante à considérer :

. l'argent, sans grand intérêt et parfois dangereux car s'amasse beaucoup plus dans d'autres secteurs : espace porte, peau qu'au niveau des métastases hépatiques ;

. L'or radioactif 198 Au : avec une dose de 80 mCuries I.V. COBLE a constaté une action importante sur les métastases entraînant une diminution du volume du foie et temporairement une régression des flushes et des bronchospasmes . Sur le plan biologique, il y avait une baisse de la sérotoninémie sans modification de l'élimination urinaire de l'A. 5 H.I.A.

. La lyse isotopique par apport local d'Yttrium 90 a été essayée par SIMON .

. D'autres auteurs : WELTI, COSTELLO, ont utilisé le le tryptophane radioactif en I.V. pour détruire le tissu malin, étant donné que cet aminoacide est électivement fixé et métabolisé par les métastases .

4) La chimiothérapie anticancéreuse

Bien que son efficacité n'ait encore été prouvée, elle est utilisée dans le but de limiter la diffusion des cellules malignes comme couverture des actes chirurgicaux ou dans les cas désespérés .

Parmi les drogues utilisées on peut citer :

* le dichloroéthylamine phénylananine

- alcoylant ou poison d'ADN de la série aromatique surtout sa forme lévogyre : MEPHALAN
d'action cytotoxique et antisérotonine

seul lobe hépatique . La droite est plus grave et aléatoire (AFONSEN, BEHRSON, GUYN, ZEEGEN), la gauche est moins grave (GARDNER, LEARY, STEPHEN) .

.Hépatectomie ou résection atypique (métastasectomie) .

C'est la résection partielle du segment hépatique portant la ou les métastases . Elle est souvent pratiquée car les risques sont moindres et elle donne habituellement de bons résultats : Observations de MILSON, ROSENTHAL et notre Observation n°1 .

.Enucléation-résection : GFILE; SAUBIER, PARTENSKY et BRAULT (142); STEPHEN (7) .

Ces gestes chirurgicaux décrits séparément peuvent s'associer l'un à l'autre selon les constatations opératoires, le but étant de réaliser une " hépatectomie de réduction " .

Quelques précautions d'ordre anesthésiques sont à considérer

- de préférence opérer à distance d'un orage vaso-moteur;
- utiliser des agents anesthésiques peu irritants;
- éviter lors de l'opération toute manipulation intempestive sur le foie et la tumeur primitive;
- prévenir les causes de variations tensionnelles .
- parfois administrer une corticothérapie pré-opératoire voire une couverture antisérotoninienne .

2. D'autres méthodes peuvent s'associer à l'exérèse hépatique ou être réalisées seules quand celle-ci est irréalisable, exemples : les métastases à forme miliaire, les métastases ayant détruit tout le parenchyme hépatique .

1) La désartérialisation du foie .

Elle peut se faire au cours d'une opération d'exérèse . Généralement il s'agit d'une ligature-résection de l'artère hépatique . Elle vise à faire se nécroser les métastases par ischémie, ces métastases étant richement vascularisées . Elle a été pratiquée dans notre observation n°1 .

2) L'apport local de drogues cytotoxiques .

Elle tend à détruire les cellules des métastases en apportant des drogues qui leur sont toxiques et qui freinent leur multiplication .

-forme orale et forme injectable : pour la première en cure continue 2 comprimés /jour ou en cure discontinue 1mg/kg, pour la voie veineuse une dose unique : 1 mg/kg.

-surveillance clinique pour détecter une intolérance digestive, un saignement (gingivorragie, métrorragie, purpura, échymose) ou une halopécie; de même on surveillera la formule sanguine et surtout les plaquettes .

. Le cyclophosphamide ou ENDOXAN

-alcoyant de la série aromatique

-dragées à 50mg et ampoules à 100 et 200 mg pour injection intraveineuse et intraséreuse . Posologie de 300 mg/kg/j par voie intraveineuse une ou plusieurs fois par semaines.

Avec ces deux produits : la dichloroéthylamine et la cyclophosphamide MENDEL et Coll. ont observé des diminutions de 40 p.100 de l'hépatomégalie dans dix jours de traitement avec augmentation de métabolites de la sérotonine mais il n'y a pas été constaté de sensbles améliorations cliniques (G. BICKHEL) .

. Le 5 Fluoro-uracile (5 FU)

- antimétabolite, antipyrimidinique

- ampoule de 250 mg pour I.V. Posologie de 15 mg par kg et par jour .

-résultats cliniques peu convaincants (POCHLIN et GUERNER) . En plus il faut faire du glucosé isotonique pour nettoyer la veine . Possibilité d'une intolérance digestive, d'une inflammation bucco-pharyngée ou d'accident hématologique à type d'aplasie médullaire .

. La Streptozotocine

Aurait donné une atténuation du syndrome carcinoïdien chez la patiente de IWEZE(79) porteuse d'un carcinoïde de la vésicule biliaire avec métastase hépatique .

II). TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS GENERALES DU SYNDROME CARCINOIDIEN

A/ Ces manifestations seront combattues par le traitement carcinologique que nous venons d'exposer et par

B/ d'autres bases thérapeutiques que sont

- le traitement physiopathologique :
 - . antisérotonines
 - . antibradykinines
 - . antihistamines
- la corticothérapie
- l'hypophysiolyse par l'Yttrium radioactif .

a. Le traitement médical

1. Contre le dysmétabolisme sérotoninien

1) Les antagonistes de la sérotonine

Ils s'opposent directement à l'action de la sérotonine dont la diarrhée . Le vrai antagoniste de la sérotonine ne semble pas exister à l'heure actuelle, d'autant plus que le rôle physiologique et physiopathologique de cette amine est encore mal connu .

Quelques produits cependant sont considérés comme ses antagonistes et leur utilisation essayée dans la carcinoidose .

--Le Méthylsergide ou l'UML 491 ou DESERNIL

C'est un dérivé de l'ergot de seigle; dose progressive jusqu'à 3 comprimés par jour; semble bien supporté; à des posologies élevées possibilité d'hallucinations; a pu donner des améliorations sur les symptômes généraux : diarrhée, malabsorption (MELNOR : 104), diminution bouffées vaso-motrices, reprise du poids, baisse élimination de l'A. 5H.I.A. mais n'a aucun effet sur l'évolution de la maladie; n'a pas été assez efficace chez Mme Fabienne MAR...

--Les autres antagonistes de la sérotonine

- . la dichloro-éthylamine est aussi un antisérotonine
- . la démétiotiazine
- . la chloropramazine " Largactil " donne quelques améliorations passagères . Action interférente périphérique de type compétitif avec la sérotonine mais faible ;
- . la cinansérine
- . le tartrate d'ergotamine

- . la phénétolamine ou dibenylène
- . l'acide diéthyl lysergique ou LSD 25
- . la propériaciazine

2) Les inhibiteurs de la sérotonine par interférence dans sa synthèse

- l'alphaméthyl dopa(Aldomet), bloque la synthèse en inhibant la décarboxylation de la 5hydroxytryptophane(5H.T.P.); les résultats cliniques sont décevants et les données biologiques variables .
- la parachlorophénylalanine

3) La réduction de l'apport alimentaire est difficile à réaliser .

- Mac KUSIA a essayé un régime carencé en tryptophane mais a eu une aggravation de la diarrhée, des oedèmes .

- Schéma de CROSTE, PAULET et Collaborateurs

Ces auteurs proposent de créer une carence en tryptophane et une avitaminose B6 (et réduire ainsi l'activité de la 5 H.T.P. décarboxylase) par des fortes doses d'Isoniazide et de compenser le déficit en tryptophane et en vitamine PP.

Schéma : L (-) tryptophane = 0,5 g/24h
amide nicotinique = 15 mg/24 h.
isoniazide = 800 mg/24 h.

2. Les antibradykininiques et les antikalllicréiniques

Il n'y a pas encore d'exemples d'améliorations valables .

Les produits sont multiples :

- 1) L'acide acétylsalicylique (aspirine)
- 2) La phénylbutazone
- 3) Le chlorhydrate de N-éminodibenzyle (Tofranil)
- 4) Le sulfate d'atropine
- 5) Les antienzymes

- Zymofren : polypeptide isolé des glandes parotides de boeuf, inactivateur des protéinases : trypsine, chymotrypsine; semble combattre certains accidents paroxystiques ou post-opératoires du syndrome carcinoidien.
- Trasylol : c'est un inhibiteur de la kallikréine .

A été essayé par GARDNER (57) .

3. Les antihistaminiques

4. Les médicaments symptomatiques non spécifiques

1) Les antidiarrhéiques : diarsed, mexaforme, sulfate d'hordénine, pilules d'opium .

2) La corticothérapie

- toutes les formes en particulier le Prednisone ;
- semble agir par son action antiinflammatoire sur les symptômes généraux .

b. L'hypophysiolyse par l'Yttrium radioactif .

Elle a été proposée par GEOFFROY(61) .

Elle se justifie par le fait que le système des cellules claires est réceptif à l'égard de l'hormone somatotrope . Elle est encore peu utilisée . Elle a été réalisée par TALAIRACH : par implantation d'Yttrium radioactif .

Pratiquée sur trois patients, elle a entraîné une baisse de la sécrétion de la sérotonine chez deux malades et a été un échec chez le troisième .

III) TRAITEMENT DE LA CARDIOPATHIE CARCINOÏDE

La décompensation cardiaque carcinoïdienne bénéficie des mêmes méthodes thérapeutiques que les autres I.V.D congestives : repos au lit, régime déplétif désodé, cardiotoniques .

Mais, si cette action peut entraîner une légère amélioration des oedèmes et de la dyspnée, la cardiopathie demeurant, l'I.V.D reste irréversible .

Des auteurs ont essayé un traitement chirurgical sans succès : WRIGHT a tenté un traitement d'une sténose pulmonaire qui a été un échec .

Cependant APOSTOLU & de ROCHESTER (6) a publié un cas de réparation réussie des lésions valvulaires droites sous By pass cardio-pulmonaire . L'opération a consisté à une commissurotomie des valves pulmonaires par excision d'une seule valve et au remplacement des valvules tricuspidiennes par une prothèse STAR-EDOUARD . Les suites opératoires auraient été favorables en ce qui concerne la symptomatologie et les études hémodynamiques et l'auteur conclut : " La constatation de la régurgitation tricuspidiennne et de la sténose pulmonaire chez un patient por-

teur de métastases carcinoïdiennes doivent faire chercher la cardiopathie carcinoïde . Si l'étude hémodynamique et l'angiocardiographie confirment les lésions valvulaires, une sanction chirurgicale cardiaque peut-être indiquée en triant les malades "

B. LES INDICATIONS

Rappelons la nécessité de poser le diagnostic avant ou pendant l'opération et les difficultés de ce diagnostic anatomique . Nous pouvons schématiquement classer l'évolution anatomique en cinq stades

1. le carcinoïde limité à la sous-muqueuse
2. la tumeur ayant dépassé la sous muqueuse
mais il n'y a pas d'adénopathies métastatique
3. existence des adénopathies loco-régionales mais
métastases à distance notamment au foie
4. la tumeur avec adénopathies volumineuses
et métastases hépatiques
5. la tumeur très évoluée inextirpable dans ses
localisations primitives et secondaires
multiples et diffuses .

Dans les 1er, 2^e et 3^e stades le traitement à visée curatrice sera toujours tenté . Il est essentiellement chirurgical . Les techniques sont fonction du siège et du degré d'envahissement .

L'excision locale est très peu utilisée et ne s'adresse qu'aux carcinoïdes limités à la sous-muqueuse : c'est souvent au niveau du duodénum et du rectum . L'appendicectomie est assimilée à une excision locale .

La résection gastrique ou intestinale est le procédé le plus utilisé : elle doit suivre les règles de la Chirurgie carcino-logique, c'est à dire être large pour emporter la totalité du tissu tumoral et s'accompagner d'un curage ganglionnaire (stade 3) .

Dans les stades 4 et 5, le traitement est à visée palliative . Les exérèses chirurgicales gastriques, intestinales et celles des métastases hépatiques devront connaître des indications

maximales pour diminuer les risques mécaniques, hémorragiques ainsi que la fréquence et l'intensité des manifestations générales .

Les dérivations intestinales internes ou externes ne pourront être concevables que pour les carcinoïdes du stade 5 .

C'est à ces deux stades 4 et 5 particulièrement à ce dernier que certaines drogues étudiées précédemment pourront être indiquées seules ou associées au traitement chirurgical palliatif : le Méthylsergide, la parachlorophénylalanine, le dichloroéthylamine .

L'hypophysiologie semble intéressante mais n'est pas encore de pratique courante dans les carcinoïdoses .

Les indications sont variables avec l'envahissement mais aussi avec le siège de la tumeur

I) Au niveau de l'oes^{pha}ge et de l'estomac

Mac Donald distingue 4 stades dans les carcinoïdes gastriques

- stade 1 : localisation limitée à la sous-muqueuse : l'excision locale suffit;
- stade 2 : envahissement de la paroi gastrique : résection simple de l'estomac;
- stade 3 : adénopathies métastatiques loco-régionales : résection de l'estomac et curage ganglionnaire dans le grand et dans le petit épiploon
- stade 4 : métastases à distance (foie) : gastrectomie des 2/3; mais étendue fonction du status local ;
il faut ici associer le traitement des adénopathies et des métastases hépatiques si ces dernières sont importantes' .

L'envahissement de l'oesophage pose le problème d'une oesophago-gastrectomie .

II) Les carcinoïdes du duodéno-pancréas

-premier duodénum

selon le stade : une excision locale

- : une résection segmentaire avec anastomose gastroduodénale, ou une dérivation avec fermeture du moignon duodénum .

- au niveau des 3e et 4e duodénums : le traitement est le même qu'au niveau du grêle jéjunal et iléal : résection large avec anastomose termino-terminale .
- les carcinoïdes du deuxième duodénum et de l'ampoule de WATER posent des problèmes à cause du cholédoque et du canal de Wirsung .

On pratique soit une duodénopancréatectomie céphalique, soit une résection partielle . La deuxième technique est la plus souhaitable car la mortalité post-opératoire en cas d'une duodénopancréatectomie céphalique est très élevée d'une part, et d'autre part la lenteur de l'évolution de la tumeur carcinoïde permet en cas de récurrence après une résection partielle de ré-intervenir . En définitive la technique adoptée dépendra de l'état du malade et de l'habileté du chirurgien .

- la localisation ampullaire pose le problème de la réimplantation du cholédoque et du canal de Wirsung .

III) Les carcinoïdes du grêle, du diverticule de Meckel et de l'appendicé

1. au niveau du grêle

on pratique habituellement une résection segmentaire avec anastomose termino-terminale ; si ganglions satellites envahis il faut les enlever; si tumeur près du coecum ou de la valvule de Bauhin : on pratique une hémicolectomie droite (notre Obs. 1) avec anastomose iléo-transverse : une iléo-transversotomie .

2. au niveau du diverticule de Méckel : résection segmentaire avec anastomose comme pour le grêle .

3. les carcinoïdes appendiculaires

Une appendicectomie est souvent suffisante . Quand la tumeur a franchi la musculature et a atteint la région avoisnante, se pose le problème d'une hémicolectomie droite . Dans ce cas d'atteinte lymphatique mésentérique en effet, plusieurs opinions existent : DOCKERTY pense que l'ectomie appendiculaire suffit dans tous les cas; FANINGER, DAVIES conseillent " un deuxième cou d'oeil " , ce " second look " s'il montre une propagation conduira à une hémicolectomie droite . Mais il faut peser

l'agressivité de cette hémicolectomie . KIERALDO et Coll. ont réopéré certains de leurs patients lors de ce second regard, ayant trouvé chez eux un envahissement de plus de deux des 18 aires ganglionnaires .

Le problème de la tumeur carcinoïde appendiculaire avec métastases ganglionnaires reste donc posé sur le plan chirurgical .

IV) Les carcinoïdes du cœcum et du colon

On pratique une hémicolectomie droite ou gauche selon la localisation

V) Les carcinoïdes du rectum

Il faut tenir compte de la taille et l'infiltration éventuelle de la couche musculaire de la paroi rectale :

- si le diamètre tumoral est inférieur à 1 cm : excision par voie endoscopique ou fulguration;
- si la taille dépasse 2cm et infiltration de la couche musculaire avec débordement de la séreuse : tumeur considérée maligne : amputation abdomino-périnéale avec curage ganglionnaire .

VI) Les carcinoïdes des autres localisations (pour mémoire) .

1. Au niveau de la vésicule biliaire

Paraît bénin : cholecystectomie

2. Au niveau du pancréas

Traitement non systématisé .

3. Les carcinoïdes ovariens

Souvent ovariectomie bilatérale car la tumeur survenant sur l'organe malformé est dans ce cas habituellement bilatérale .

4. Les carcinoïdes bronchiques

Il n'y a pas de particularité chirurgicale par rapport aux autres tumeurs malignes bronchiques .

C. LA CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT

I. Nous avons évoqué déjà la possibilité d'accidents vaso-moteurs pendant l'intervention chirurgicale : SAUBIER(142), DERY(41) et notre observation n°1 . Nous avons dit à ce propos la nécessité de choisir la date de l'opération en dehors de la période des crises dans la mesure du possible, d'user de beaucoup de douceur lors de la manipulation du foie et de la zone tumorale, de prévenir toute cause susceptible de provoquer des variations tensionnelles, d'administrer dans certains cas une corticothérapie préopératoire et une couverture antisérotoninienne et enfin d'utiliser les anesthésiques peu irritants et

ne provoquant pas de baisse de tension artérielle .

On utilise souvent les produits suivants : la dextomoramide, l'atropine, l'acide amino caproïque, le protoxyde d'azote, l'oxygène, le N allylnortonyfène .

II. La deuxième remarque c'est la nécessité d'explorer tout le tube digestif minutieusement (localisations multiples, affections associées, tumeurs minuscules) et la nécessité de prévoir un examen extemporané en reconnaissant la valeur relative de cet examen .

III. La conduite ultérieure d'un carcinoïde méconnu dépendra de l'opération pratiquée et des résultats anatomo-pathologiques : si l'intervention a été trop parcimonieuse alors que l'examen histologique montre une extension plus étendue, il faudra réintervenir .

Par la suite, il faudra une surveillance clinique, radiologique, biologique et isotopique (scintigraphie hépatique) .

Comme le dit le Rapport de JOUANNEAU ET MALAFOSSE, les tumeurs carcinoïdes digestives représentent une des indications les moins illégitimes des opérations de seconde vue .

D. L'EVOLUTION DES CARCINOIDES TRAITES

Elle sera fonction du stade anatomique de la tumeur au moment du traitement, de la technique utilisée et du siège de la tumeur .

I. En général, tous les auteurs admettent que l'évolution des tumeurs initialement limitées à la paroi intestinale est favorable .

Sur 56 cas traités à ce stade, Jouanneau publie les résultats suivants (évolution suivie sur 43 cas étant donné 3 décès post opératoires non liés à la maladie et 10 malades perdus de vue) : aucun signe de la maladie, aucune rechute .

II. Sur les carcinoïdes compliqués de métastases les avis divergent : les uns croient à l'évolution débonnaire très longtemps, les autres dont les auteurs du Rapport du 73e Congrès de Chirurgie pensent que cette évolution est péjorative à bref délai :

Sur les 60 dossiers des tumeurs des grêles :

50 p 100 de décès des évolutions suivies.

Sur les 170 dossiers du Rapport de JOUANNEAU et MALAFOSSE, l'évolution a été suivie sur 138 dossiers 32 étant perdus de vue.

décès = 47 = 34 p 100 des évolutions suivies = 4
(= 27 p 100 du total des observations)

survivants = 91

73 = aucun signe d'évolution

21 depuis 5 ans et plus.

52 depuis moins de 5 ans.

18 = sursitaires

4 depuis 5 ans et plus.

14 depuis moins de 5 ans.

Prenant 5 ans comme délai de référence, on a donc : 14,6 p 100 du total des observations.

guéris = 18 p 100 des évolutions suivies.

Mais l'évolution est certainement fonction aussi du siège.

Au niveau de l'estomac évolution souvent favorable si le traitement chirurgical est radical.

Sur 26 cas opérés SANDER et AXTELL :

3 décès.

11 survivants de 8 - 18 ans

DAVIDOVIC : carcinoïde gastrique avec métastase hépatique opéré vit depuis 18 ans.

Les carcinoïdes du duodénum sont souvent surtout traités soit par une excision locale ou une résection.

Le problème c'est celui de tumeurs du deuxième duodénum qui pour le reste opératoire font faire une résection limitée susceptible de causer une récurrence.

Les tumeurs de l'intestin grêle d'évolution et imprécisibles d'autant plus que leur découverte est tardive et qu'elles sont souvent très sécrétantes et de localisation multiples.

Les tumeurs appendiculaires : bonne évolutions aux appendicectomies.

Au niveau du colon : l'évolution est fonction de l'état du sujet à supporter une hémicolectomie en cas d'envahissement de la

Nous avons déjà signalé l'importance de la taille et de l'envahissement de la au niveau du rectum.

BADER et BEY sur 44 observations 32 excisions locales (diamètre 1 cm) trente succès dont la survie est supérieure à 14 ans.

8 excisions locales pour tumeurs de diamètre 217 compris entre 1 et 2 cm.

6 survies supérieures à 13 ans

1 récurrence : à 1 an et demi

1 perdu de vue.

4 amputations abdomino-pelvienne pour tumeurs carcinoïdes de diamètre 2 cm avec extension :

3 décès dans l'année.

le 4e vécu 4 ans de plus.

diamètre	traitement	cas	morts (p.100)	survie plus de 5ans
0,1 à 1,9 cm	:excision locale	21	0	100 p. 100
	:amputation abdomino- pelvienne	2	0	100 p. 100
supérieur	:excision locale	1	0	100 p. 100
ou égal à 2 cm	:amputation abdomino- pelvienne	7	43	57 p. 100
	: résection	1	0	100 p. 100
	: palliatif	6	100	0 p. 100
		38 cas	24 p. 100	76 p. 100

Evolution des carcinoïdes du rectum traités

(D'après ORLOFF M.J. : 111)

fig. 19

A l'heure actuelle, en matière de carcinoïde, la chirurgie sera toujours tentée : à titre curatrice ou à titre palliatif. Son but est d'enlever la plus grosse quantité du tissu tumoreux métastatique responsable des manifestations générales. Le traitement médical et la physiothérapie ne sont que des appoints de la chirurgie où des éléments palliatifs dans les cas dépassés.

IV.

C O M M E N T A I R E S - O R I G I N A L I T E S

==== DE =====

N O S O B S E R V A T I O N S

=====

COMMENTAIRES - ORIGINALITES

DE

NOS OBSERVATIONS

Six cas de tumeurs carcinoïdes digestives diagnostiquées nous ont donné l'occasion de reconsidérer l'actualité sur ce néoplasme gastro-intestinal . Il s'agit de : trois carcinoïdes de l'appendice, un carcinoïde de l'iléon, un du jéjunum et un carcinoïde gastrique .

Nos observations confirment beaucoup de notions actuellement admises sur le plan clinique, paraclinique, diagnostique, thérapeutique et évolutif .

Sur le plan clinique et diagnostique

Souvent une symptomatologie digestive inaugurale est présente mais elle n'est pas spécifique : observations n°2, 3 et 6 . Ceci fait que le diagnostic a souvent de découverte histologique sur des prélèvements biopsiques ou des pièces opératoires . Dans nos observations numéros 3, 4 et 5 la découverte tumorale a été faite lors d'une exploration chirurgicale pour affections associées, respectivement : ulcère perforé du bulbe duodénal, endométriose génitale (kystes ovariens), ulcérations gastriques . Pour ce dernier cas, la démarche diagnostique a même été inverse : la découverte de la métastase épiploïque a précédé celle de la tumeur primitive (STO... Louis) .

Le syndrome carcinoïdien était présent d'emblée une fois sur six . Dans ce cas il y avait des métastases hépatiques . C'est aussi dans ce seul cas que le diagnostic a pu être soupçonné avant l'opération et évoqué pendant celle-ci : l'hépatomégalie métastatique qui a nécessité l'exploration chirurgicale était précédée deux ans auparavant de phénomènes vaso-moteurs généralisés à type d'orage vaso-moteur, ensuite de diarrhée motrice (Observation n°1, Fabienne MAR...) .

Sur le plan apport complémentaire, les examens biologiques et histologiques pratiqués chez nos malades confirment certaines

données modernes : la biologie dans notre observation du carcinome gastrique (dérivé de l'intestin primitif antérieur) montre une très faible élimination de l'A. 5H.I.A. et test à l'histamine élevé (Obser. n°3), tandis que au niveau de l'iléon (dérivé de l'intestin primitif moyen) le taux urinaire de l'A. 5 H.I.A. est très élevé (Obser. n°1) ; la morphologie élémentaire des tumeurs correspond à peu près aux classifications de Williams-Sandler d'une part et de Soga-Tazawa d'autre part ; les réactions histochimiques sont par ailleurs très faibles voire nulles pour notre carcinome gastrique alors qu'elles sont positives dans nos autres observations ; l'aspect macroscopique de la tumeur et de ses métastases est jaunâtre ; les métastases sont souvent plus volumineuses que les tumeurs primitives (Obser. n°1 et 3) ; la fréquence de la localisation iléo-coeco-appendiculaire .

Sur le plan thérapeutique et évolutif :

Tous nos carcinomes ont été opérés (appendicectomies, hémicolectomie droite avec ultérieurement exérèse hépatique pour métastases accompagnée de la ligature de l'artère hépatique, gastrectomie de 2/3 avec le méso correspondant, résection jéjunale) . Nous comptons maintenant : une survie de plus de 2 ans (Obser.1), une évolution stable du gastrectomisé (n°3) de même que pour notre cas n°5 (carcinome du jéjunum de découverte fortuite, réséqué, Henri DUP...). Parmi tous les appendicectomisés, aucun signe de la maladie ; l'un d'entre eux compte actuellement 13 ans après son opération (n°6, Luc PAR...9) .

On peut donc retenir de ces considérations : la longue évolution du carcinome gastrique, le rôle des métastases hépatiques dans le pronostic et l'intérêt de l'exérèse de ces métastases, la suffisance de l'appendicectomie dans les carcinomes appendiculaires .

Nos observations présentent cependant quelques particularités qui méritent, à notre avis, d'être soulignées .

Sur le plan clinique et diagnostique, nous noterons l'évolution sévère de l'ulcère associé au carcinome antral dans notre observation n°3 ; malgré un traitement hygiène-diététique et médicamenteux bien suivi l'ulcère s'est perforé trois fois ; ce qui a

d'ailleurs fait rechercher un syndrome de Zollinger-Ellison avec recherche d'une tumeur pancréatique ou extra-pancréatique . Les explorations cliniques et complémentaires sont demeurées vaines (radiographie, artériographie du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure, chimisme gastrique et pouvoir sécrétagogue) .

Notre deuxième remarque concerne l'arrêt cardiaque lors de l'intervention de Mme Fabienne MAR.. qu'il convient d'ajouter dans les accidents possibles lors de manipulation chirurgicale des sujets atteints de carcinoïdose .

Signalons enfin sur le plan clinique, l'association du carcinoïde appendiculaire (Obs. 4) à une endométriose génitale, association peu fréquente .

Mais c'est sur le plan de l'examen extemporané que consiste notre plus grande originalité : on sait en effet depuis le rapport de Jouanneau et Malafosse du 73ème Congrès de Chirurgie, l'intérêt d'un diagnostic pré ou per opératoire en matière de carcinoïdes digestifs , donc l'intérêt de l'examen extemporané . Or la faillibilité de ce moyen de diagnostic s'est affirmée dans notre observation n°1 dans laquelle l'examen extemporané répond lymphosarcome ,! Ce n'est que l'examen histologique tardif qui redresse le diagnostic mais oblige à une réintervention . Cet examen ne résoud donc pas le problème diagnostique . D'ailleurs ce diagnostic connaît d'autres difficultés : l'aspect souvent microscopique de la tumeur fait que cette tumeur sous-muqueuse échappe à la perception manuelle et visuelle de l'explorateur . Par ailleurs , comme nous l'avons signalé, les localisations peuvent être multiples au niveau du tube digestif .

Sur le plan thérapeutique et évolutif enfin, nous signalerons que, contrairement à certaines publications, nous n'avons pas pu obtenir la régression des métastases hépatiques par la seule exérèse de la tumeur primitive dans notre observation 1 d'une part, et d'autre part, que le traitement radical (chimiothérapie, traitement physiopathologique) ne nous a pas été d'un grand secours sur le plan carcinologique ni fonctionnel .

V.

C O N C L U S I O N S

=====
/

C O N C L U S I O N S

Nées d'une découverte histologique il y aura bientôt un siècle, les tumeurs carcinoïdes représentent aujourd'hui une entité pathologique qui, malgré sa rareté offre au clinicien et à l'anatomo-pathologiste en passant par le biologiste et le biochimiste, matière à exercer leur talent.

Il existe en effet un syndrome carcinoïdien clinique. Il motive la consultation ou l'hospitalisation dans 25 p. 100 des cas. Ce syndrome est caractérisé par des manifestations générales de type endocrino-métabolique liées au caractère fonctionnel sécrétoire du carcinoïde. Leur apparition marque le débordement de l'organisme par la maladie et dans la quasi totalité des carcinoïdes digestifs, les métastases hépatiques existent quand apparaît le syndrome.

Les unes de ces manifestations sont dites paroxystiques. Elles sont dominées par l'accès vaso-moteur ou l'orage vaso-moteur qui est le signe "le plus précoce et le plus communément rencontré". Il peut s'accompagner de troubles digestifs variés ; de bronchospasme avec dyspnée asthmatiforme ; de troubles cardio-vasculaires avec variation du pouls et de la tension, un collapsus cardio-vasculaire voire un arrêt cardiaque ; d'une réaction des glandes lacrymo-nasales et salivaires et enfin, des modifications ophtalmologiques.

Parmi les troubles permanents qui se constituent peu à peu, il faut noter au niveau de la peau : une érythrocyanose du visage avec de fins réseaux télangiectasiques, et un aspect pellagroïde ; au niveau du tube digestif : une diarrhée motrice (qui est le trouble permanent le plus fréquent), le gros foie de métastases ; au niveau du coeur et des vaisseaux : une fibrose endocardiaque intéressant habituellement

les cavités droites, atteignant aussi bien l'endocarde, les valves que les piliers et les orifices vasculaires. Elle sera responsable bientôt d'une pathologie valvulaire à type de rétrécissement (valves pulmonaires) ou d'insuffisance (valves tricuspidiennes) ; le tout constituant la cardiopathie carcinoïde qui conduit à plus ou moins brève échéance à une insuffisance ventriculaire droite le plus souvent irréversible. Cette défaillance cardiaque représente après la cachexie néoplasique le deuxième facteur de la mortalité par les carcinoïdes.

Il est donc souhaitable de découvrir l'affection avant l'apparition de ce syndrome mais, le diagnostic est d'autant plus difficile que rien ne fait penser au carcinoïde. Par ailleurs, sa taille habituellement petite et sa situation sous-muqueuse met en échec les explorations digestives les plus modernes notamment l'opacification barytée du tube digestif et l'angiographie du tronc coeliaque et de la mésentérique supérieure. Cependant, si il existe quelques cas de découverte fortuite, dans 90 p. 100 des cas, la tumeur se traduit par une symptomatologie digestive qui bien que non spécifique surprendra par trois points : sa discrétion, les tableaux aigus très violents sont très rares ; le manque d'une cause pouvant l'expliquer et, enfin, le caractère récidivant du symptôme. Il serait donc utile de suivre avec attention toute symptomatologie digestive de type mécanique loco-régionale inexpliquée et répétitive que ce soit la douleur, la diarrhée, les nausées et vomissements, les accidents obstructifs récidivants ou une hémorragie digestive ; le tableau aigu à type d'occlusion par invagination ou de perforation constituant des urgences qui nécessitent une exploration chirurgicale. Au cours de celle-ci, des prélèvements biopsiques seront toujours pratiques sur tout nodule douteux.

La carcinoïdose qui désigne l'ensemble de ces troubles généraux endocrino-métaboliques et les accidents mécaniques loco-régionaux liés aux caractères anatomiques de la tumeur est aussi un syndrome biologique. Le syndrome de Bjork est en effet, lié à certaines subs-

tances vaso-actives sécrétées par le complexe tumoro-métastatique. Ces substances dont la liste n'est sans doute pas close agissent par des mécanismes non encore bien élucidés et reposant actuellement sur des hypothèses. La qualité et la quantité de la production humorale varie avec la topographie de la tumeur et avec le sujet atteint. En outre, il existerait un cycle sécrétoire.

La plus connue de ces substances c'est la sérotonine : amine biogène dérivée d'un acide aminé alimentaire essentiel dont le métabolisme très perturbé au cours de la carcinoïdose favorise l'hyperproduction de la voie de la sérotonine au dépens de celle de la synthèse protéique et de la cynurénine. Son dosage peut se faire dans le sang, mais c'est surtout l'élimination urinaire de son dérivé métabolique : l'acide 5 hydroxyindolacétique qui est le plus couramment recherché. Les taux les plus élevés se rencontrent dans les carcinoïdes des organes dérivés de l'intestin primitif moyen (grêle, coecum).

La sérotonine joue un rôle certain dans la diarrhée motrice des carcinoïdoses par son action péristaltogène. Elle jouerait un rôle aussi dans le broncho-spasme toujours par son action contractile sur les fibres musculaires lisses. La perturbation du métabolisme du tryptophane est tenue par ailleurs pour responsable de l'aspect pellagroïde de la peau, à cause de troubles de la formation de la vitamine PP favorisées par la déviation métabolique et la diarrhée. Le rôle (du moins exclusif) de la sérotonine dans l'orage vaso-moteur et dans les autres manifestations paroxystiques contingentes ainsi que dans la formation des télangiectasies et dans la cardiopathie carcinoïde, est moins affirmée actuellement où ces troubles semblent rattachés du moins partiellement à l'action de certains plasmakinines.

Parmi celles-ci la kallidine 9 ou bradykinine fait l'objet de nombreux travaux récents. Son injection à des sujets sains et à des sujets porteurs de tumeurs carcinoïdes a provoqué des flushes comparables à ceux que l'on observe lors des accès vaso-moteurs cutanés. Par ailleurs au cours de ces derniers, on a constaté des taux élevés de bradykinine dans la circulation veineuse hépatique. Ajouter à cela que l'enzyme

qui catalyse la formation de la bradykinine à partir d'une globuline (kininogène) a été trouvée dans des concentrations élevées dans les tumeurs et les métastases hépatiques carcinoïdiennes, c'est la kallikréine. Sa libération semble déclenchée par les catécholamines mais aussi par la 5 HT d'où interaction possible avec les sympathicomimétiques d'une part et les dérivés du tryptophane d'autre part.

Bien que les antienzymes de la kallikréine (Zymofren, Trazol^y) ne permettent pas toujours d'arrêter les flushes, le rôle de la bradykinine dans les accès vaso-moteurs est retenu par beaucoup d'auteurs de même que son rôle possible dans les téléangiectasies et la fibrose endocardique des cavités droites.

Le rôle des kinines permet d'autre part de comprendre l'existence des flushes dans certaines tumeurs non carcinoïdes notamment pancréatiques. Les dosages de la bradykinine ne se font encore que dans certains laboratoires spécialisés. Ils reposent sur les propriétés physiologiques de cette kinine sur l'utérus, le grêle.

Quant aux catécholamines nous venons de dire qu'il existe une interaction avec les kinines : dans les libérations de la kallikréine.

L'histamine a été aussi retrouvée à des taux élevés dans le sang et les urines dans certaines carcinoïdoses gastriques. Elle jouerait un rôle dans certains flushes.

Citons encore les prostaglandines trouvées à des taux élevés chez certains sujets porteurs de carcinoïdes bronchiques.

Mais quelque soit ces éléments biologiques qui sont inconstants et pas toujours formels, la signature de la maladie est apportée par l'anatomo-pathologie qui décrira une tumeur de nature endocrine avec de rares atypies cellulaires et nucleoprotoplasmiques. Les travaux les plus récents essayent de retrouver des mêmes caractères histologiques ultra-structuraux et histochimiques à des groupes de carcinoïdes issus d'une même origine embryologique qui présentent par ailleurs des carac-

tères anatomiques et cliniques particuliers.

Parmi les nombreuses hypothèses d'histogenèse en effet, celle qui prédomine aujourd'hui et qui semble mieux expliquer les choses est l'appartenance de la cellule de Kultschitzki-Masson à un système endocrine, diffus, périphérique des cellules claires.

L'évolution des tumeurs carcinoïdes ne se conçoit que sous traitement ; aussi faut-il en faire le diagnostic. Celui-ci devrait être fait avant ou pendant l'opération précisant toutes les localisations digestives possibles indispensables pour indiquer le stade de la maladie qui conditionne le traitement. C'est dire d'une part la nécessité de reconnaître la symptomatologie spécifique et aspécifique de la maladie et celle par le chirurgien d'explorer tout le tube digestif ainsi que ses annexes (mésentère, pancréas, voie biliaire, foie) avec pratique de prélèvements biopsiques des zones et des nodules douteux, et d'autre part, l'indispensable utilité lors d'une telle exploration d'un examen extemporané pour identifier la nature exacte de la tumeur et diriger l'exérèse chirurgicale mais malheureusement, compte tenu des caractères variés et quelquefois non typiques, l'examen extemporané peut-être peu ou non concluant et c'est l'examen histologique tardif qui retablit le diagnostic conduisant à une réintervention.

En effet, à défaut de cette exérèse, l'évolution spontanée reste imprévisible et conduit à la cachexie néoplasique en plus ou moins brève éclosion par le biais d'un syndrome carcinoïdien compliqué éventuellement d'une cardiopathie carcinoïde.

La chirurgie d'exérèse réalise en effet du moins à l'heure actuelle le seul traitement carcinologique et fonctionnel valable.

Il peut s'agir d'une en-rucie curative au stade où la tumeur est limitée à la sous-muqueuse, une résection limitée voire une simple

excision amène la guérison dans la plupart des cas.

Si la tumeur a envahi la paroi digestive avec atteinte des ganglions mésentériques la résection large emportant et la tumeur primitive et les adénopathies amène des stabilisations voire des guérisons.

La chirurgie est dite palliative quand l'envahissement métastatique à distance est fait notamment au niveau du foie. Le principe c'est d'enlever la plus grande quantité possible du tissu tum^{or}ométastatique responsable de la sécrétion qui est à la base des manifestations endocrinométaboliques ainsi que d'éviter des accidents mécaniques et hémorragiques. L'exérèse hépatique consistera à une énucléation-résection, à une hépatectomie atypique ou typique réglée ou à l'association de ces méthodes selon le nombre, le volume et la localisation des métastases.

L'exérèse de la tumeur primitive obéit aux règles de la carcinologie classique. Seront de mise lors de cette chirurgie, certaines précautions tendant à éviter de déclencher des réactions vaso-motrices : douceur dans la manipulation; choix de la période d'intervention, loins de la périodes des ~~crises~~; des produits anesthésiques peu irritants et non susceptibles de causer de brusque variation de la tension artérielle enfin dans certains cas, il peut être utile d'administrer une corticothérapie pré-opératoire voire des produits à visée physiopathologique notamment des antisérotonines.

Dans le stade dépassé (exérèse tumoro-métastatique impossible soit par un développement multiple ou très évolutive de la tumeur, soit métastases diffuses de type miliaire ayant rendu le foie nécrotique, seront tentées des dérivations internes ou externes associées aux moyens médicaux et physiothérapiques.

Le traitement de la cardiopathie carcinoïde sera celui d'une insuffisance ventriculaire congestive en sachant que le subst^{an}ce étant organique, seule la chirurgie des valves actuellement réservées à quelques centres bien outillés et spécialisés permet d'améliorer les sujets dans certaines conditions.

Le carcinoïde digestif dont nous venons de rapporter six observations originales est donc une tumeur maligne, mais une tumeur maligne bien particulière.

- Particulière par sa double symptomatologie : mécanique loco-régionale mais aussi spécifique générale endocrino-métabolique du syndrome carcinoïdien.

- Mystérieuse dans la qualité et le mécanisme de sa sécrétion reposant encore sur des hypothèses qui reconnaissent actuellement d'autres substances à côté de la sérotonine.

- Imprévisible dans son évolution pouvant souscrire à l'emphorisme "on meurt en deux ans, on peut survivre vingt ans" ; cette évolution étant liée au siège, au pouvoir sécrétoire et surtout au stade anatomique de découverte de la tumeur dont la connaissance permet le seul traitement aujourd'hui valable sur le plan carcinologie et fonctionnel : la chirurgie d'exérèse au niveau de la tumeur primitive et à celui des métastases hépatiques, à visée curatrice ou palliative, et dont les indications seront poussées au maximum, le but étant de minimiser autant que possible la masse tumoro-métastatique directement responsable des accidents mécaniques et hémorragiques mais aussi des manifestations générales source de l'inconfort des sujets atteints de carcinoïdose.

B I B L I O G R A P H I E

1. ABBES M. et Collaborateurs.

Diarrhée chronique et carcinoïde.
Arch. franç. mal. app. digestif,
janv.-fév. 1971, 60, n° 1-2 , 59-60 .

2. ABRAHS (H. L.) and ROBBY (S.J.)

Carcinoid of ileum, with metastases to mesenteric
lymph nodes and liver .
The New England J. of Med.
4 janv. 1973 , 288 , n° 1 , 36-43

3. ACAR T. et Collaborateurs.

Cardiopathie carcinoïde et tumeur de l'ovaire.
A propos d'un cas anatomo-clinique.
Ann. Méd. int. ,
mars 1970 , 121 , n° 3 , 329-340 .

4. AHO (A.J.), HEINONEN (R.J.) et LAUREN (P.A.)

Carcinoid tumours of the appendix.
Clinicopathologic and prognostic study of thirty cases
Acta Chir. Scand. ,
1971 , 137 , n° 8 , 801-806

5. ALAOUI B. et POTET F.

Cardiopathies des carcinoïdes. Un cas avec métastases
myocardiques et atteinte des cavités gauches.
Maroc Méd. , mars 1968 , 48 , n° 511 , 132-137.

6. AROESTY (J.M.) , DEWEEZE(J.A.), HOFFMAN (M.J.) and YU(P. N.)

Carcinoid heart disease. Successful repair of the valvular lesions under cardiopulmonary Bypass.
Circulation, juil. 1966 , 34 , n° 1; 105-110.

7. JAPONSEN (P.F.), STEINER H. PIHL B. and STUDNITZ W.

Surgical treatment of metastasing carcinoid tumors.
Acta Chir. Scand. , 1969, 135, (2) , 177-182.

8. ASFAOU A.

Tumeurs carcinoïdes du tube digestif.
Présentation de 24 observations.
Thèse Méd. , Paris , n° 876 162P

9. BARAKOV K.

Tumeur carcinoïde et son syndrome carcinoïdien.
Thèse Un. Paris, Méd. , 1967 , n° 966, 75p.

10. BAPCLAY (G.I.T.) and FORD (A.I.T.)

A clinico-pathologic study of carcinoid tumors .
Surgery Gyn. and obstetrics , mars 1968 , 126 , (3)
483-486.

11. BAPD M. , BISHUTH V. , LAUGAT B. , TURIAF (J .D.) et
POUPLON R.

Tumeur carcinoïde du coecum.
Intérêt de l'artériographie mésentérique.
Sem. Hôp. Paris. ,
14 Av. 1966 , 42 , (16/4) , 1144-1151 .

12. Bastien J. et LECOMTE P.

Dépistage des tumeurs carcinoïdes appendiculaires
par ouverture immédiate de la pièce.
Nouv. Presse méd.
19 fév. 1972 , 1 , (8), 543-544 .

13. BE'JA BALIAH (épouse TERKIANE F.)

Carcinoïde de l'ovaire avec syndrome de carcinoïdose
cardiaque. (A propos d'un cas anatomo-clinique)
Thèse de Méd. Alger , 1969 , 66p.

14. BEFE (R.A.)

Two gastric ulcers adjacent to a mass.
J.A.M.A. , sept. 1970 , 213 , (12) , 2069-2070 .

15. BEFNAPDI (P.S.)

Carcinoid Tumors of the Colon (exclusive of the
Rectum) : Review of the Literature.
Dis. col. et Rect.
sept-oct 1972 , 15 ; n° 5 , P. 383-391 .

16. BERRIOS (J.F.) , DUNNahoo (L.R.) GIBBS(C.B.) et LOOPL(S.F.)

Tumeurs carcinoïdes de l'appendice dans la grossesse
(texte anglais).
Obst. Gyn., sept. 1965 , 26 , 428 , in
Internat. Surg. Dig. janv. 1966 , 75 , n°1, 24-25.

17. BEHTRAIL N.

A propos d'un cas de tumeur carcinoïde de bronche
chez une petite fille de 10 ans.
Thèse Méd. Paris , 1960, n°52.

18. BICKEL G.

La chimiothérapie du cancer I.V.
Application de la chimiothérapie anticancéreuse.
5. Carcinoïde malin.
Méd. et Hyg. Genève.
26 nov. 1969 , 27 , 1394.

19. BILLBOCK .

Contribution à l'étude de la cardiopathie des tumeurs
carcinoïdes.(A propos d'un cas).

Thèse Méd. Amiens , 1969 , n° 7 , 97p.

20. BJÖRCK G. , AXEN O. , THORSON A

Unusual cyanosis in a boy congenital pulmonary
stenosis and tricuspid insufficiency. Fatal outcome
after angiography.

Amer. Heart J., 1952 , 44 , 1443-1448.

21. BLACK(W.C.

Enterochromaffin cell types and corresponding carci-
noid tumors.

Lab. Invest. , 1968 , 19 , 453.

22. BLACK(W.C.) and HAFNER (H.E.)

Diffuse hyperplasia of gastric argyrophil cells and
carcinoid tumors. An histologic and ultrastructural
study.

Cancer, juin 1968, 1, (6), 1000-1009.

23. BLANCHET PH.

Contribution à l'étude des manifestations cutanées
du syndrome carcinoïdien

Thèse Méd. Paris , Larivolière-St. Louis, 1971 ,
n° 77, 70p.

24. BLOCH F et EISENMAN B.

Les tumeurs de l'intestin grêle

Vie Méd. , nov. 1972, (4) , 53 , n° 37, 4725-4738.

25. BONADEFINI L. F. NIELLINI E. et CEBPELLI C.

Néoplasies carcinoïdes de l'intestin grêle.
(cas d'occlusion, d'invagination, de compression).
Minerva Chir.
15 juin 1972, 27, n°10, 558-589.

26. BORIEL-AZEAU A., LOUVELLY G. et DAYAN L.

Les tumeurs carcinoïdes digestives.
(A propos de 7 observations).
Monpellier Chir., 1970, 16, n° 4, 559-563.

27. BOURETTE .

Contribution à l'étude des carcinoïdes gastriques.
(A propos d'une observation).
Thèse Méd. Paris, 1964, n° 54, 56p.

28. BRENNERS., HEIMLICH H. and WIDMAN M.

Carcinoid of esophagus.
The New York state J. Méd.,
15 mai 1969, (10), 137-139.

29. BRICHANT J. et FAIRESSE I.

Traitement d'une carcinoïdose par la cyclophosphamide
Acta gastro-entérol. Belge, Oct. 1964, 52, (10)
761-770.

30. BROTHAN (J.R.) and MARAYAN B.

Malignant carcinoid of stomach and distal esophagus
Amer. J. Dig. Diseases, juil. 1968 13, n°7, 677-681.

31. BROUSSELOVSKI (M.I.)

Tumeurs carcinoïdes du grêle. (Résumé dans
Acta gastro-entérol. Belge, Bibliographie,
1966, 29, 220-221).

32. BRUNE (G.B.) et SILL V.

Karzinoid-syndrom. Tryptophan-Stoffwechsel.
Pathogenese der Begleitsymptome. Tumorkombination.
Münch. Med. Wschr. 1972, 114, n° 20, 973-978.

33. CAMPIONI N.

L carcinoidi
dell'apparato digerente
Il Policlinico Sez. Prat. 79 : 981-992, 1972.

34. CASSILY M.A.

Association of carcinoid lesion and flushing
of the skin.
Proc. Roy. Soc. Med. 1930, 24, 1 : 149.

35. CATTAN D. et COLL.

Carcinoïde du grêle sécrétant de la thyrocalci-
tonine associé à un adénome bénin à cellules C
de la thyroïde.
Arch. Franç. Mal. App. Dig. , 1-2/1972, 61, n° 1-2.

36. CHAMPENDAL P.

Manifestations ophtalmologiques du flush
syndrome.
Méd. et Hyg. 11/3/70, 28, n° 908, 372.

37. CLAFS P. (P.J.), LANDE A., LILIENFELD F. and PIEZA N.

Angiographic demonstration of an ileal carcinoid.
Radiology , av. 1972 , 103, n°1 , 87-88.

38. COLLIN F. BOURELLE J.

Les tumeurs carcinoïdes du grêle .
Gaz. méd. France,
24 NOV. 1972 , 2 , (43), 5635-5642.

39. COSTE F.

A propos de certaines tumeurs diarrhéogènes.
(cancer médullaire de la thyroïde, tumeurs carcinoïdes, syndrome de ZALLINGER-ELLISON, syndrome de diarrhée aqueuse avec hypokaliémie).
Vie méd. (Spécialité.),
25 oct. 1968, 49, 1303-1306.

40. DEFOT . . et COLL.

Etude clinique, anatomique, biologique de deux observations de syndrome carcinoïdien accompagnant une tumeur de diverticule de Méckel et une tumeur iléale.

Ann. méd. interne, nov. 1969, 120, n°11, 729-738.

41. DEPY R.

Theoretical and clinical considerations in anaesthesia for secreting carcinoid tumors.
Canada Anaesth. Soc. J.,
vol. 18, n°3 May 1971.

42. DISSAR P., VIGNAL J. et LESBROS F.

Tumeurs carcinoïdes coliques et rectales.
E.N.C., 9/1970 , Estorac fasc. 9068D10, 10-11

43. JEBBOUF A.

Contribution à l'étude de tumeurs carcinoïdes de l'estomac. A propos d'un cas.

Thèse Paris, 1966, n° 931, 39p.

44. DREUX C.

Dosage de la sérotonine et de certains dérivés du tryptophane dans le sang, les urines et les tissus.

In "Sérotonine et pathologie digestive", impr. Wallon, Vichy.

45. DREUX C. et INGRAND J.

Syndrome carcinoïdien. Etude biologique et thérapeutique.

Doc. Méd. Hôp. de Paris 1968, n° 4, 403-412.

46. DUBANCHET J.B.

Tumeur carcinoïde de l'intestin grêle révélée par une métastase kystique du foie. (A propos d'une observation).

Thèse Lyon 1970.

47. DUPUY F. et VALLIN J.

Tumeurs bénignes et malignes de l'intestin grêle.

E.H.C., 6/19 5, Estomac, fasc. 9067 C10, 6-3.

48. DUFET P.

Tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle.

Concours méd., 18/10/1969, 91, n° 42. 7345-7353

49. ENVI I.

Considérations thérapeutiques à propos de 3 observations de carcinoïdes du pôle.

Progrès méd., av. 1969, n°7-8, 155-161.

50. ENGELMAN K., LOVENBERG E. and SJOEPSTAD A.

Inhibition of serotonin synthesis by parachloro-phenylalanin in carcinoid syndrome.

The New England J. Med., 1967, 277, 1107.

51. ERSFAMEF V. and ASEFO B.

Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5 hydroxy-tryptamine.

Nature (Londres), 1952, 169, 800-801.

52. EVEN PH.

Les carcinoïdes bronchiques. Etude clinique, histologique, ultrastructurale et biochimique

Thèse Méd. Paris 1964, n° 769.

53. EVREUX P.

Les carcinoïdes digestifs.

Rev. Méd. Prat., 10 av. 1972, 12, n°15, 977-982.

54. FADELL (E.J.) and LENHAM (R.L.)

Carcinoid heart disease with bilateral ventricular endocardial sclerosis.

Amer. J. Cardiol., fév. 1966, 17, n°2, 259-264.

55. FEYTER F.

Zur Pathologie des Argyrophilen Helle Zellen.
Organes im Bronchialbaum des Menschen.
Arch. Path. Anat. 1954, 325, 723-732.

56. FONTAINE., WEILL BOUSSON M. et FOUCHER G.

A propos de 9 carcinoïdes du tube digestif.
Ann. Chir. , déc. 1971, 25, n° 25-26, 1347-1364.

57. GARDNER B., DOLLINGER M., SILEN W., BACK N., and D'REILLY S.

Studies of the carcinoid syndrome. Its relationship
to serotonin, bradykinin and histamine.
Surgery, juin 1967, 61, n°6, 846-852.

58. GEOFFROY Y.

Pathologie de la cellule de Kultchitzky-Masson.
Acta gastro-entérol. Belge, mars 1966, 29, n°3, 271-288.

59. GEOFFROY Y. et COLIN R.

Les tumeurs de l'intestin grêle (duodénum excepté)
Gaz. méd. France, av. 1971, 78, n°14, 2229-2248.

60. GEOFFROY Y. et COLLABORATEURS

Cellules de Kultchitzky-Masson et pancréatite
chronique.
Arch. franç. mal. app. dig. , 1965, 54, 1025-1038;
ou in Gastro-entérol. Belge, 1966, 29, 243.

61. GEOFFROY Y. TALAIRACH, CARTIER et LAUMONIER

Hypophysectomie dans un cas de carcinoïdose.
Presse méd. 1961, 51, 2425.

62. GILLES H. et PASBOU.

Carcinoïdes du bulbe. (2 observations).

Arch. franç. mal. app. dig. 3/ 1968, 57, n°2, 257-258.

63. GOLD (F.S.), WINSLOW (P.R.) and LITT (I.F.).

Carcinoid tumors of the rectum in children : a review
of the literature and report of a case.

Surgery, mars 1971, 69, n° 3, 394-396.

64. GORIN (J.P.) et COL.

Carcinoïdes du duodénum. Leurs rapports avec les tumeurs langérhansiennes et le syndrome de Zollinger-Ellison.

J. Chir. Nov. 1969, 98, n° 5, 485-502.

65. GÖSCHKE H.

Medikamentöse Behandlung des Karzinoid syndroms.

Deutsch Med. Wschr. , 21/6/1968, 93, n° 25, 1243-1244.

66. GOSSET et MASSON.

Tumeurs endocrines de l'appendice.

Presse méd. 1914, 22, 237.

67. GRIVAUW N. et EVEN P.

Syndrome et cardiopathie carcinoïdes.

Entretiens BICHATS (Médecine) 1965, 125-130.

68. GROLLEAU (J.Y.) et COLL.

Tumeurs carcinoïdes à double localisation iléale
et bronchique. A propos d'un cas.

J. Chir. (Paris) Nov. 1972, 104, n° 5, 413-424.

69. GROSIDIER J., DARIETI R. , ROBERT D., GUIBAL F., et
WATELE.

observed. 2000. 2001. app. 1.

Tumeur carcinoïde du bulbe duodéal. A propos d'une observation. Arch. Franç. Mal. app. Dig. Oct. 1969, 58, n°10-11, 709.

70. GROSS M.

Tumeurs carcinoïdes du rectum et syndrome carcinoïde. Méd. et Hyg. 6 sept. 1967, 25, n° 791, 862.

71. GÜNTHER H. REDTENBACHER I.

Zusammentreffen einer schweren trophischen Ileitis nach Radiumbestrahlung mit einem Karzinoid tumor im selben Darmabschnitt.

Bruns'Beiter. Klin. Chir 1971, 218, (7) 655-656.

72. GUIVARC'H H., VOINCHET O. (Elle), et MOUCHET A.

A propos de six carcinoïdes dont trois sécrétants Méd. Acad. Chir. 1969, 95, n°1-1-3, 77-86.

73. HILLEMANT B.

Tumeurs carcinoïdes. Vie méd. (Panorama 1967, janv. 1968, 49, 53-54.)

74. HIMBERT J., EVEN PH. GROSGOEA Y. et LETAC B.

Carcinoïde (nouvelle observation clinique, hémodynamique, biologique et anatomique). Arch. Mal. Coeur, nov. 1965, 58, n°11, 1638-1656.

75. HOFFSTETTER (J.R.)

Le syndrome carcinoïdien. Méd. et Hyg.; 20 déc. 1967, 25, n° 906, 1452.

76. HOLLENDEY (L.R.), OTTENI F., THOMAS M. et BUR F.

Etude anatomo-clinique de 21 tumeurs malignes primitives du jéjunum et l'iléon.

Ann. Chir. Juin 1972, 26, n°11-12, 639-648.

77. HONRUBIA (F.F.), DAVIS (W.H.), POORE (M.K.)

Syndrome carcinoïde intestinal avec métastases orbitaires bilatérales (texte anglais)

Amer. J. Opht. 12/1971, 72, n°6, 1118-1121.

78. ISLER and HEDINGER.

Métastasierendes Dündarm Carcinoid mit Schweren vorwiegend des rechten Herz betreffenden Klappen fehlern und pulmonasthenie. Ein eigenartige symptomatische Komplex, Schweiz. Med. Wschr 1953, 23, 4-9.

79. IWEZE (F.I.), OWEN (S.F.), and POLAK J.

Carcinoid syndrome treated with streptozotocin.

Proc. Roy. Soc. Méd., fév. 1972, 65, n°2, 164-165.

80. HOGANSSON (S.A.)

Coagulation intravasculaire et nécrose pancréatique hémorragique dans les affections carcinoïdes (texte anglais).

Acta med. Scand. Juin 1969, 185, n°6, 543-544.

81. JOHNSTON (N.H.) and WALSHAM J.

Carcinoid tumor of the Vermiform appendix with Cushing's Syndrome. Ultrastructural study of a case. Cancer Philad, mars 1971, 27, 681-686.

82. JOUANNEAU P. et MALAFOSSE M.

Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif. 21ème
Rapport du 73e Congrès de l'Association française
de Chirurgie.

Paris 27-30 sept. 1971.

C.F. In J. de Chir. Sept. 1971, 102, n°3, 243-254.

83. JOUANNEAU P. et MALAFOSSE M., BOURRELLE J. et HENET J.

Entérite nécrosante segmentaire et carcinoïde : les
lésions artérielles.

J. Chir. 14-21 oct. 1970, 96, n°11, 756-761.

84. JUSTIN-BESANCON L., GRIVAUX M., EVEN PH. VERNANT P. et
DELAVIERRE P.

Syndrome et cardiopathie carcinoïdes un nouveau
cas et revue de la littérature.

Sem. Hôp. Paris, 20 déc 1965, 41, n° 53/8, 3064-3078.

85. KYRLE P. et ZANDANELLEE.

Tumeurs carcinoïdes

Lyon Chir. mars 1972, 68, n°2, 100-101.

86. (AFLAN (E. L) JAFFE (B. M) and PESKIN (G.W.)

A new provocative test for the diagnosis of the
carcinoid syndrome.

Amer. J. Surg. fév. 1972, 123, n°2, 173-179.

87. (UIPER (D.H.), GEACIE (W.A.J.) and POLLARD(H.M.)

Twenty years^{of} gastro-intestinal carcinoids.

Cancer (PHILAD.), juin 1970, 25, n°6, 1424-1430.

88. LANCASTER (J.F.), LEON (D.F.) and LEONARD (J.J.).

carcinoid heart disease with tricuspi stenosis
and pulmonic insufficiency. A hemodynamic and
intracardiac phonographic study.
Amer. J. of Card., fév. 1966, 17, n°2, 265-268.

89. LAPEYRE J. et DAVILOVITCH P.

Les carcinoïdes gastriques peuvent-ils survivre
vingt ans?
Bordeaux méd. oct. 1971, 4, n°10, 2738.

90. LAPLANTE L. , ARCHAMBAULT A. et THIBERT F.

Le syndrome carcinoïdien.
Un méd. Can., oct. 1971, 100, n°10, 1970-1984.

91. LEHMANN J.,

Mental disturbances followed by stupor in a
patient with carcinoidosis.
Acta psychiat. Scand., 1966, 42, n°2, 153-161.

92. LEMBECK F.

5 hydroxy-tryptamine in carcinoid tumor.
nature (Londre), 1953, 172, 910-911.

93. LINELL F. and MANSSON K.

On the prevalence and incidence of carcinoids
in Malmö.
Acta med. scand., 1966, 179, suppl. 445, 377-382.

94. LUBARSCHE D.

Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen.
Über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose.

Virchow. Arch. Path. 1888, Anat. III : 280-317.

95. MAC DONALD (P.A.) and ROBBINS (S.L.)

Pathology of the heart in the carcinoid syndrome.
A comparative study.

Arch. Path. 1957, 63, 103.

96. MALAUDA A., PEDINELLI L., QUILICHINI R. et SETHLAN M.

Problèmes anesthésiques posés par les carcinoïdes.
digestifs sécrétants. (A propos d'une observation).
Anesth. Anal. Réan. août 1970, 27, n°4, 657-666.

97. MARTIN P.G.

Management of carcinoid tumors.
Cancer, sept. 1970, 26, n°3, 547-551.

98. MASSON (D.T.) and MELMON (K.L.)

Abnormal forearm vascular responses in the carcinoid
syndrome. The role of kinins and kinin-generating.
J. of Clin. Invest., nov. 1966, 45, n°11, 1685-1699.

99. MASSON P.

Tumeurs humaines. Histologie, diagnostics et techniques.

Librairie Maloine, Paris 1968 : Deuxième édition
1956, deuxième tirage 1968.

100. MASON Y. M. L. CH.

A propos d'un cas de carcinoïdose. Les difficultés
de diagnostic et du traitement.

Les fonctions extraordinaires de la sérotonine.

Thèse Méd. Paris, 1960, n° 107.

101. MELMON K. L.

Kinins

Amer. J. Med., 1967, 43, 153.

102. MELMON K. L., LOVENBERG W. and SJOERDMA A.

Identification of lysyl-bradykinin as the peptide
formed in vitro by carcinoid tumor kallikrein.

Clin. Chim. Acta., 1965, 12, 292.

103. MELMON K. L., and SJOERDMA A.

Distinctive clinical and therapeutic aspects of the
syndrome associated with bronchial carcinoid tumors.

Amer. J. Med., 1965, 39, 568-581.

104. MELMON K.L. , SJOERDMA A., and LASTER L.

Treatment of malabsorption and diarrhea of the carci-
noid syndrome with methy^lsergide.

Gastroenterology, janv. 1965, 48, n°1, 18-24.

105. MILLER T., BEFNSTEIN J. et VANHERLE A.

Cure d'un syndrome_a Cushing par résection d'un
carcinoïde de l'appendice(texte anglais).

Arch. Surg. déc. 1971, 103, n°6, 770-773.

106. MOEPTEL (C.G.), BEAUFIS (O.H.), WOOLNER (L.B.) and TYCE(G.M.)

Malignant carcinoid syndrome associated with non
carcinoid tumors.

The New England J. of Med., 29 juil. 1965, 273,
244-248.

107. MOUCHET A., MARQUEND J. et GUIVA C'H M.

A propos d'un cas de carcinoïde de l'estomac.

Arch. mal. app. dig., mars 1965, 54, n°3, 239-244.

108. OATES (J.A.), PETTINGER (W.A.) and DOCTOR (P.B.)

Evidence for the release of bradykinin in carcinoid
syndrome.

J. of Clin. Invest., fév. 1966, 45, n°, 173-178.

109. OBEINDORFER S.

Karzinoid Tumoren des Dünndarms.

Frankfurt Z. Path., 1907, 1, 426-432.

110. OPPERMANN A.

Dépistage des tumeurs carcinoïdes appendiculaires.

Nouv. Presse méd., 1/4/1972, 1, n°14, 960.

111. ORLOFF M.J.

Carcinoid tumors of the rectum.

Cancer (Philad.), juil. 1971, 22, n°1, 175-180.

112. PAGES A.

Contribution à l'étude des cellules claires de FEYTER.

Biol. méd., 1967, 5, 421.

113. PAGE. A.

Les tumeurs carcinoïdes : bilan provisoire et prospective.

Biol. méd., sept.-oct. 1967, 65, n°5, 421-453.

114. PARAF A.

La cellule entéro-chromo-argentaïne, les tumeurs carcinoïdes et la carcinoïdose.

Rev. méd. Chir. mal. foie., fév. 1965, 40, n°1, 12-17.

115. PARAF A. et LEMONNIER A.

Tentative de traitement médical du syndrome carcinoïdien.

Revue générale des essais personnels.

Rev. méd. Chir. mal. foie, fév. 1965, 40, n°1, 33-42.

116. FAUPEL

Les kinines.

Ann. méd. int., janv. 1969, n°1, 1-10.

117. PEARLMAN(D.M.) and SRINIVASAN K.

Malignant carcinoid of appendix. Metastases from small primary tumor which appeared appendiceal intussusception.

N.Y.State J. med; 15 juin 1971, 71, n°12, 1529-1531.

118. PEART W.S.

Carcinoid tumors.

Acta med. scand., 1966, 179, suppl.445, 371-375.

119. PEARSON (C.L.) and FITZGERALD F.J.

Carcinoid tumors. A reemphasis of their malignant nature. Review of 140 cases.
Cancer 1949, 1, 1009.

120. PEDINIELLI L., QUILICHINI R. et LAUNAS B.

Carcinoïdes du tube digestif. A propos de trois cas dont deux sécrétant.
Marseille méd., 1949, 109, n° 7-8, 591-597.

121. PERNOW B. and WALDENSTRÖM J.

Determination of 5 hydroxytryptamine, 5 hydroxyindolacetic acid histamine in 33 cases of carcinoid tumors.
Amer. J. med, 1957, 23, 16.

122. PESTANA, CARLOS, BEAHR, OLIVER, WOOLNER, and LEVINS.

Multiple carcinoids of the stomach. Report of a case.
Mayo Clin. Proc., 1963, 38, 453.

123. PIERON et COLL.

Tumeur carcinoïde à double localisation apparemment primitive bronchique et iléale.
Sem. Hôp. Paris, 26 av. 1970, 46, n° 20, 1356-1360.

124. PINOL-AGUADE J., MASCAPO (J.M.) CASTELLS-MASA et LECHAM.

Télangiectasies diffuses révélatrices d'un carcinoïde du tube digestif avec métastases hépatiques.
Bull. Soc. franç. derm. syph., 1971, 78, n° 3, 227-228.

125. HIRON M.Y.M.

Les tumeurs carcinoïdes du grêle. A propos de 4 cas.
Thèse Méd. Paris, 1967, n° 692, 97p.

126. PONKA. (J.L.)

Carcinoid tumors of the rectum.
Dis. Col. et Rect.
Janv.-fév. 1971, P. 46-56.

127. PRIMARK A., WILSON (J.O.), CONNOR (G.T.)? ENGELMAN K.,
HULL E. and CANELLIS (G.P.)

Hepatocellular carcinoma with the carcinoid syndrome
Cancer (PHILAD.), mai 1971, 27, n°5, 1182-1189.

128. PUJOL H. , SOLASSOL CL., SERROU G. et JOYEUX H.

Tumeur endocrine du pancréas avec syndrome carcinoïdien.
(cancer du pancréas chez un homme de 23 ans, sérotoninémie normale, bradykininémie élevée, son rôle dans le flush).
Sem. Hôp. Paris, 14 oct. 1972, 48, n°41, 2685-2687.

129. RAPPORTM., GREEN (A.A.) , PAYE (I.H.).

Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum.
J. Biol. Chem., 1948, 174 : 735-741.

130. RICH(L.L.), LISA (C.P.) et NASSEF (W.K.).

Péricardite carcinoïde. (texte anglais).
Amer.J. Med., av.1973, 54, n°4, 522-527.

131. ROBINET G.

Invagination intermittente d'un carcinoïde du grêle;
découverte radiologique avant les manifestations
cliniques.

Thèse Méd. Reims, 1968, n°8, 49p.

132. FOKSETH R. et SANDEPUD A.

Tumeur carcinoïde du coecum. (texte anglais)
Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.,
1968, 2, n°3, 214-217.

133. POSAI J. and HIGA E.

Mediastinal endocrine neoplasm of probable thymic
origin; related to carcinoid tumor. Clinicopathologic
study of 8 cases.

Cancer (Philad.), av. 1972, 29, n°4, 1061-1074.

134. POSAI J. and HIGA E.

Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multi-
ple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized
association.

Cancer (Philad.), av. 1972, 29, n°4, 1075-1083.

135. ROSENBERG E.B.

The carcinoid syndrome and hypertension.

Arch. of Int. Med., janv. 1968, 121, n°1, 95-96.

136. ROUGE P.

Cancer du bulbe.

Librairie Louis Arnette, Paris IV, 1941.

137. ROUSSEAU J., MATHIEU G., MONCORA P., DEBETTFAND PH, et
RENTON J.

LE traitement radiothérapeutique des métastases
hépatiques des tumeurs carcinoïdes. (A propos de
deux cas).

J. Radiol. Electrol., juin-juil. 1970, 51, n°6-7,
349-352.

138. ROUX M., VAYRE P. et BATTESTI N.

Tumeur carcinoïde et corps étranger de l'intestin
grêle. Un diagnostic en 3 étapes.

Sem. Hôp. Paris, 14oct. 1969, 45, n°41, 2553-2554.

139. SANDERS (R.J.) and AXTELL (I.K.).

Carcinoids of gastro intestinal tract.

Surgery, Gynec. and Obstetr., 1964, 119, 309.

140. SAFLES J.C. et CALATTE R.

Tumeur carcinoïde du rectum. A propos d'un cas.

Arch. Fran. Mal. App. Digest., av.-mai 1970, 59,
n°4-5, 278.

141. SARPAZIN A., SIMON J., PAILLAS J. et MONOD-BROCA R.

Maladie de Ménétrier avec tumeur carcinoïde microscopique de l'estomac. Un cas.

Arch. Franç. Mal. App. Digest., juin 1970, (4, n°6
388.

142. SAUBIER (E.C.), FAFIENSKY C. et BRAULT (J.A.).

Exérèse hépatique pour métastases de tumeur carcinoïde
avec flush. A propos de 2 observations.

Lyon.Méd., 12 nov. 1972, 228, n°17, 439-447.

143. SEHABILLUE (L.F.);

Les carcinoïdes du grêle avec métastases hépatiques.
Thèse Méd. Bordeaux, 1959, n°13, 87p.

144. SHULMAN H. and GIUSTINA P.

Invasive carcinoid of the colon.
Radiology, janv.1971, 98, n°1, 130-143.

145. SIGUIER F. et COLL.

Cardiopathie carcinoïde. A propos d'un cas. Etude
Anatomoclinique.
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 23 fév.-1mars 1968, 119,
n°4, 380-402.

146. SOGA J. and TAZAWA K.

Pathologic analysis of carcinoids. Histologic
reevaluation of 52 cases.
Cancer (PHILAD.) oct. 1971, 28, N°4, 990-998.

147. SOGA J., TAZAWA K., WALA K., and TUTO T.

Argentaffin cell adenocarcinoma of the stomach:
an atypical carcinoid?
Cancer (Philad.), oct.1971, 28, n°4, 994-1003.

148. STALPOFF J., LAPDENNE A, LEWAWE P. etBODAEET J.

Carcinoïde du grêle.
Acta gastro-entérol. Belge, juin 1971, 34, n°6,
507-517.

149. STEPHEN (J.L.) and GRAHANE (S.L.G.)

Treatment of the carcinoid syndrome by local removal

hepatic metastases.

Proc. Roy. Soc. Med. Mai 1972, 65, n°5, 444-445.

150. STOPPA R., HENRY X., PETIT J.

A propos des métastases des carcinoïdes du tube digestif. Compte rendu de la Réunion annuelle de la Section française du Collège International de Chirugiens.

In "Journées montpelliéraines franco-hispano-italo-suisse" du 26/10/1972, 26-28.

151. STOPPA R., PIETRI J., DUCLAYE CL., PETIT J., ABOURACHIDH, MONCHAUX G. et HENRY X.

A propos des carcinoïdes du tube digestif.

Soc. Méd. d'Amiens et de Picardie, séance du 3 fév.

1972. Paru in Picardie Méd. 1972, tome 2-4, 151-152.

152. STOPPA R., DUCLAYE CL., PETIT J., HILLEBRANT (J.P.) et LAFGUECHE S.

A propos des aléas du diagnostic chirurgical des carcinoïdes digestifs.

Paru in "Actualités chirurgicales" (73ème Congrès français de Chirurgie). Masson et Cie Edit. Paris 1972, pp, 204-206.

153. SUDRE Y.

Les cardiopathies carcinoïdes.

J. Méd. Bordeaux, av. 1966, 143, n°4, 547-559.

154. TEITELBAUM S.L.

Revue collective du carcinoïde. (texte anglais)

Amer. J. surg., mai 1972, 125, n°5, 564-572.

155. THOMPSON (J.C.), HILGKE (F.F.) LEVY (C.A.E.) and
DAVILSON (N.L.)

²
Zolinger-Ellison syndrome in a patient with multiple
carcinoid-islet cell tumors of duodenum.
Amer. J. Surg, fév. 1968, 115, n°2, 117-184.

156. THOMPSON A., BIOECK G., BJORKMAN G., and WALDENSTRÖM J.

Malignant carcinoid of the small intestine with meta-
stases to the liver, valvular disease of right side
of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid
regurgitation without septal defects) peripheral
vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual
type of cyanosis.
A clinical and pathologic syndrome.
Amer. Heart J., 1954, 47, 795.

157. THOMPSON and NORDENFELT O.

Developpement of valvular lesion in metastatic
carcinoid disease.
Brit. Heart J., 1959, 21, 243.

158. TRAISSAC (F.J.), DOUTRE (L.F.), PACCALIN et PERISSAT J.

Tumeur carcinoïde du grêle à forme occlusive .
Equivalent migraineux du flush?
Bordeaux Méd., nov. 1970, 3, n°11, 2767.

159. TRISOTTO A., FREZZATO S., FEDERFILI G. et SCANDELLARI C.

Tolérance aux hydrates de carbone et réaction
insulinique dans un cas de carcinoïde.
Minerva Méd., 21 fév. 1970, 61, n°15, 680-685.

160. TUCHIAN L. et COLL

Tumeurs carcinoïdes du rectum.

J. Méd. Strasbourg, juin 1971, 2, n° 6-7, 625-630.

161. TUELFAT J.D.V.

A propos d'un cas de carcinoïde caeco-appendiculaire
Valeur de l'artériographie sélective de la mésentérique supérieure.

Thèse Méd. Paris, 1966, n° 63.

162. VAIDHYA (A.B.) et LEVINE (I.J.)

Hypothermie dans le syndrome carcinoïde traité
par la Parachlorephényllanine. (texte anglais).

New England J. Med., 4 fév. 1971, 284, n° 5, 255-257.

163. VALLA A., FOUCAULT (J.P.), VILLEY R. et PITON M.

Tumeurs carcinoïdes du grêle, à propos de quatre
observations.

J. méd. Caen, 1968, 3, n° 2, 93-122.

164. VILOTTE J., MOUCHET A., MARTIN E., BELKAID A. et BOINET G.

Maladie de Crohn révélée par une fistule vésico-
intestinale et associée à une tumeur carcinoïde
du grêle.

Sem. Hôp. Paris, 14 mai 1969, 45, n° 23, 1620-1625.

165. WARFENBOURG H., BERTHIAUX (P.E.) KETELES (J.Y.) et
TONNEL-LEVY M.

Cardiopathie carcinoïde. A propos d'un cas.
LILLE méd.; janv. 1973, 18, n° 1, 34-39.

166. WARNEF (R.F.P.) and BLAUDELIN, (A.S.)

Coexistence of pheochromocytoma and Carcinoid
Syndrome Produced by Metastatic Carcinoid
of the Ileum.

167. WARTEF J. et COL.

Tumeur carcinoïde de l'iléon. Lésions prédominantes
de l'endocade gauche.

Ann. Méd. Inter., oct. 1971, 122, n° 10 967-974.

168. WEDLL J., SCHULTE (H.D.) et SCHUIZ H.

Zur Klinik, Pathologie und chirurgischen Therapie
der Karzinoide des Gastrointestinaltraktes.

Langenbecks Arch. Klin. Chir. 1969, 323, 318-338.

169. WEICHER III (R.F.), POTH (L.E.) and HAIKIN (J.C.)

Carcinoid-islet cell tumor of the duodenum and
associated multiple carcinoid tumors of the ileum.
An electronic microscope study.

Cancer (Philad.), av. 1971, 27, n° 4, 910-918.

170. WILLIAMS (E.D.) and SANDLER A.

The classification of carcinoid tumors.

Lancet 1963, 1: 238.

171. WHITE (J.G.) et DAVIS (P.B.)

Altération de l'ultrastructure des plaquettes au
cours du syndrome carcinoïdien. (texte anglais).
Amer. J. Path., sept. 1969, 53, n° 5, 519-531.

172. WOOL (W.J.), ARCHER (F.), SCHAEFER (J.W.), STEPHENS C.
and SPIFFEN (W.O.).

Coexistence of regional enteritis and coarcinoid
tumor.

Gastroenterol., about 1970, 59, n°2, 265-269.

173. ZAKHARIA A.T.

Rectal carcinoids : a review of literature and report
of three new cases.

Arch. Surgery, 8/1969, 98.

174. ZETILIN (I.J.) and SMITH (A.N.)

5 hydroxyindolese and kinins in the carcinoid and
dumping syndrome.

Lancet, 5 nov. 1966, n° 7471 , 966-967.

175. ZEITILIN (I.J.) and SMITH (A.N.).

Humoral basis of carcinoid flush.

Lancet, 5 nov. 1966, n° 7471, 1013-1014.

S O M M A I R E

CHAPITRE PREMIER : Introduction.....	1
CHAPITRE DEUXIEME : Relation de nos Observations	5
= Plan - signes de la maladie	
- diagnostic	
- traitement	
- évolution	
- résumé	
= Observation	
- n°1 (MAP... Fabienne)	7
- n°2 (VAS... Bernadette)	29
- n°3 (STO... Louis).....	33
- n°4 (CLE... Lucette)	47
- n°5 (DUP... Henri)	50
- n°6 (PAF... Luc)	53
= Tableau résumé de nos observations.....	56
CHAPITRE TROISIEME : Etude des Carcinoïdes digestifs.	
Notions de Litterature.	
I. Historique.....	58
II. Symptomatologie clinique.	
A. Phase tumorale pure.....	65
B. Phase carcinoïdienne.....	71
C. Evolution spontanée des carci- noïdes digestifs.....	85
III. Examens complémentaires ..	
a) Les examens des selles.....	88
b) Le bilan biologique général....	88
c) Le bilan radiologique : radiographique, artério- graphique et scintigraphique...	89
d) Le bilan endoscopique.....	92
e) Les explorations cardiaques....	92
f) Les examens biologiques spé- cifiques.	

1. Les dosages statiques.	
1/ La sérotonine et ses métabolites.....	95
2/ Les autres subs- tances.....	97
2. Les dosages dynamiques.....	98
g) L'examen anatomopathologique.....	98
IV. Diagnostic.	
A. Diagnostic positif.....	101
B. Diagnostic différentiel	
I° Le syndrome clinique.....	104
II° Le syndrome biologique.....	107
III° Le syndrome histologique et histochimique.....	108
IV° Les signes radiologiques...	108
V° Les signes endoscopiques	
VI° Le syndrome carcinoïdien des affections non carci- noïdes.....	108
VII° Les tumeurs endocrines du médiastin.....	108
C. Diagnostic topographique.	
A/ Les carcinoïdes digestifs	
I° de l'estomac et du bas oesophage.....	110
II° du duodenum.....	113
III° de l'intestin grêle.	115
IV° du verticule de Meckel.....	118
V° de l'appendice.....	118
VI° du colon	121
VII° du rectum.....	122
VIII° du pancréas et des voies biliaires.....	124
B) Les carcinoïdes extra- digestifs primitifs.....	124

V. Caracteres anatomiques

I) Définition.....	126
II) Histogénese.....	127
III) Structure et ultrastructure	
A) Aspects macroscopiques..	129
B) Aspects microscopiques et histochimiques.....	132
IV) Les lésions anatomiques à distance	
A) Les manifestations anatomiques du syndrome	
a) l'évolution maligne.	134
b) extension à distance zone de métastases..	137
c) lésions anatomiques du coeur.....	138
B) Les autres atteintes anatomiques.....	141
C) Les affections associées	
V) Les carcinoïdes extra-digestifs.....	142
VI) Les tumeurs proches de carcinoïdes....	143
VII) Tableau de synthèse.....	144

VI. Notions d'étiopathogenie et de physiopathologie

— Localisations, prévalence, incidence, âge, sexe...	147
— Les substances incriminées	
A. La serotonine.	
I) Isolement	
II) Physicochimie	
III) Métabolisme.....	151
A) Répartition	
B) sources	
C) Métabolisme chez le sujet normal....	152
D) Métabolisme du tryptophane chez le sujet atteint de carcinoïdose...	155

IV) Les techniques de dosage.....	158
V) Les propriétés pharmacodynamiques de la sérotonine.....	159
VI) Les antagonistes de la sérotonine.....	165
B. Les Kinines-Kallicreine-Bradykinine	
I) Historique.....	167
II) Biochimie.....	168
III) Dosages.....	169
IV) Les effets circulatoires.....	172
C. Les autres substances.....	173
— Hypothèse de physiopathologie des manifestations de la carcinoïdose digestive.	
I) Les troubles digestifs.....	175
II) Les troubles cutanéomuqueux	
I° L'orage vaso-moteur.....	176
II° Les manifestations perma- nentes de la peau.....	178
III) Les troubles respiratoires	
IV) Les lésions endocardiques.....	178
VII. Traitement et évolution	
A. Les bases thérapeutiques	
I) Le traitement carcinologique.....	183
A) La tumeur primitive.....	184
B) Les métastases hépatiques.....	184
II) Les traitements manifestations générales	
A) Le traitement carcinologique	
B) Les autres bases thérapeutiques	
a. Le traitement médical	
1. Contre le dysmétabolisme sérotoninien.....	188
2. Les antibradykininiques et les antikallicréiniques..	189
3. Les antihistaminiques	
b. L'hypophyse siolyse.	

III) Le traitement de la cardiopathie carcinoïde.....	190
B. Les indications	
— Selon l'envahissement	191
— Selon le siège.....	192
C. La conduite pratique du traitement.....	194
D. L'évolution des carcinoides traités.....	195
 CHAPITRE QUATRIEME : Commentaires et originalités.....	199
CHAPITRE CINQUIEME : Conclusions	203
CHAPITRE SIXIEME : Bibliographie.....	211
: Sommaire.	

